Lane Medical Library

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Universität München.
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Leo Ritter v. Zumbusch)

Es soll die Säurebildung in der Haut (insbesonders Ameisen- und Milchsäure) unter normalen, pathologischen und experimentellen Bedingungen, bei besonderer Berücksichtigung des Kohlehydratstoffwechsels untersucht werden.

Preisgekrönte Bearbeitung der Preisaufgabe der Hohen medizinischen Fakultät der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München für das Studienjahr 1931/32

Als

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen medizinischen Fakultät der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München vorgelegt von

HUGO DROLLER

aus München

München 1933

Gedruckt bei B. Heller, München, Plinganserstraße 64

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153302_0047

INHALT

A. Einleitung 7

Überblick über:

1. Kohlehydratstoffwechsel und Hautorgan 11
2. die biologischen Oxydoreduktionsvorgänge 14
3. Vorkommen und Bedeutung von Säuren in der Haut . 17

B. Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen und Verhalten der Ameisen- und Milchsäure in der Haut unter normalen, experimentellen und pathologischen Bedingungen 20

I. Ameisensäure und ihre Beziehungen zum Kohlehydratstoffwechsel 20

a) Zur Methodik des Ameisensäure-Nachweises . . . 22

b) Verhalten der Ameisensäure in Blut und Haut . . 24

Ergebnisse 26

1. Bestimmung der Ameisensäure im Blute des gesunden Menschen und des Kaninchens vor und nach parenteraler Glukosezufuhr.
2. Verhalten der Ameisensäure im Blute von Hautkranken vor und nach parenteraler Glukosebelastung.

c) 1. Verhalten der Ameisensäure in der Haut beim Menschen,

2. beim Kaninchen vor und nach Glukosebelastung,

3. beim Kaninchen vor und nach Insulinbelastung,

4. beim Kaninchen vor und nach Adrenalinbelastung.

d) Bildung von Ameisensäure in überlebender Haut.

II. Die Milchsäure in der Haut und ihre Beziehungen zum Kohlehydratstoffwechsel 39

Quantitative Milchsäurebestimmung

a) Kolorimetrisch nach *Mendel-Goldscheider*

b) Voluminetrisch nach *Warburg* 42

Ergebnisse 43

a) Milchsäure in der Kaninchenhaut vor und nach Glukosebelastung.

b) Milchsäure in der Kaninchenhaut vor und nach Insulinbelastung.

c) Milchsäurebildung in der Epidermis des Kaninchens vor und nach Glukosebelastung bzw. Insulin.

d) Milchsäurebildung in der Haut der Maus vor und nach Insulinbelastung.

e) Milchsäurebildung in der Epidermis des gesunden und hautkranken Menschen vor und nach Glukosebelastung.

f) Die Milchsäurebildung in überlebender Kaninchenhaut nach *Pillsbury*.

C) Diskussion und Ergebnisse 57

Epikrise und Zusammenfassung 66

Der Volksglaube spricht der Säurebildung im Organismus von altersher einen ursächlichen Einfluß auf die Entstehung von Hautkrankheiten zu. Man stellte sich vor, daß „zu scharfe Körpersäfte", teils durch Ablagerung, teils durch Ausscheidung („Salzfluß") eine Erkrankung des Hautorgans bedingen. Dieser Auffassung entspringt auch die reichliche und wahllose Anwendung von Purgativa, Diaphoretica und Diuretica bei Hautkranken, ehe es eine wissenschaftlich begründete Dermatologie gab. Durch die Lehre von *Hebra* und *Kaposi* verlor diese humorale Auffassung sehr an Boden. Wie so häufig in derartigen Volksmeinungen ein Körnchen Wahrheit steckt, so auch hier. Unter dem Einfluß der durch die physiologisch-chemische Forschungsrichtung zutage geförderten Befunde, stellt sich heute die Frage nach einem Zusammenhang von „Säurebildung" in der Haut in anderem Lichte dar. Säuren, vor allem Kohlensäure entstehen als Stoffwechselend- und Zwischenprodukte in jeder lebenden Zelle. Gegenstand der Forschung ist es, den Zusammenhängen zwischen Säurebildung und Stoffwechsel geschehen nachzugehen, die jeweils physiologische Breite festzustellen und die pathogenetische Bedeutung derselben zu erklären. Über den Zusammenhang der Milchsäure mit dem intermediären Kohlenhydratstoffwechsel bestehen keine Zweifel mehr, während ein solcher Zusammenhang bezüglich der Ameisensäure wohl theoretisch gegeben, doch noch nicht erwiesen ist.

Anlaß zum Studium des Problems Kohlehydratstoffwechsel und Haut boten klinische Beobachtungen über die Häufung bestimmter Dermatosen, Follikulitiden, Furunkel, Karbunkel, Pyodermie, Ekzeme, Dermatitis intertriginosa, Xanthosis diabetica *(Noorden)*, Xanthosis rub. multiplex usw. bei Diabetikern.

Man hat für das gehäufte Auftreten bestimmter Dermatosen bei Diabetikern weniger die vermehrte Zuckerbildung, als die angeblich toxische Wirkung von Abbauprodukten des Kohlehydratstoffwechsels verantwortlich gemacht. *(Kaposi 1884, Jadassohn*[1] *Bloch*[2]*.)*

Später wandte man sich der naheliegenden Frage zu, ob den eben genannten, häufig bei Diabetikern vorkommenden Dermatosen auch eine Störung des KH-Stoffwechsels zugrunde liege, wenn kein Diabetus mellitus mit Glykosurie nachweisbar ist.

---

[1] V. internat. Kongr. f. Derm. u. Syph. Berlin *1904*. II. 174.
[2] Erg. inn. Med. 2/521. 1908.

Zur Klärung dieser Frage zog man eine einmalige Untersuchung des Blutzuckernüchternwertes heran. Das Ergebnis war sehr wenig befriedigend. Die Ausbeute bei den Fällen, in denen eine Erhöhung des Blutzuckerwertes gefunden wurde, ohne daß eine Glykosurie nachweisbar war, ist sehr gering. *(Schamberg* und *Brown*[3].) Verhältnismäßig oft war eine Erhöhung des Blutzuckers nachweisbar bei Pyodermie, Furunkulose und Pruritus ani et genitalis.

Trotz der vielen darauf verwandten Bemühungen boten die Ergebnisse der einmaligen Bestimmung des Blutzuckernüchternwertes keine geeignete Basis für die Diskussion pathogenetischer Fragen.

Einen unzweifelhaften Fortschritt stellte dagegen die Einführung langfristiger, funktioneller Untersuchungsmethoden dar. *(Urbach* und *Rost.)*

Es zeigte sich, daß bei langfristiger Beobachtung des Blutzuckers nach oraler oder intravenöser Gabe von Glukose bei einer Reihe von Dermatosen (intertriginöses Ekzem, Pyodermie, Furunkulose, Pruritus ani et genitalis, Pruritus sine materia, Psoriasis u. a.) sich deutliche Abweichungen vom Kurvenverlauf des Gesunden nachweisen ließen. Nach den auf über 700 Belastungen gestützten Untersuchungen *Moncorps'* trifft dies für etwa 30 Prozent sämtlicher Fälle zu. Wesentlicher ist die Feststellung, daß der Ausgangswert (Blutzuckernüchternwert) für den Verlauf der Kurve keinerlei Voraussage gestattet. Man kann ausgesprochen pathologische Kurven bei normalem Nüchternwert, und umgekehrt normale Belastungsbilder bei hohen, sich an der oberen Grenze des Normalen bewegenden Ausgangswert beobachten. Daraus ergibt sich, daß die funktionelle Prüfung mit langfristiger Beobachtung des Blutzuckers mehr auszusagen vermag, als eine einmalige Bestimmung.

Auf Grund der Arbeiten von *J. Wohlgemuth,*[4] *N. Melczer,*[5] *H. Geßler,*[6] *O. Gans,*[7] *Campbell* und *Burges,*[8] *W. Palmer,*[9] *Folin, Trimble* und *Newman,*[10] *E. Urbach,*[11] *G. A. Rost,*[12] *Moncorps,*[13] wissen

---

[3] Arch. of. Derm. and Syph. *21*/6. 1930.
[4] Biochem. Zeitschr. *147, 153, 173, 175,* u. a. O.
[5] Derm. Zeitschr. *49,* 160/1927.
[6] Arch. f. exp. Path. *91,* 367/1921.
[7] D. med. Wochenschr. *1923.* S. 16.
[8] Journ. of Derm. *39,* 187/1927.
[9] Journ. of biol. chem. *30,* 79/1917.
[10] Ebenda *75*/263. 1927.
[11] Wien. klin. Wochschr. *41,* 1481/1928. Biochem. Zeitschr. *196,* 471/1928.
[12] D. med. Wochschr. *1929.* Nr. 5.
[13] Jahreskurse f. ärztl. Fortb. *1928* April; — und Speierer, Arch. f. Derm. u. Syph. *164,* 642/1932.

wir, daß die Haut nicht nur Depot- und Filterorgan für die durch die Nahrung (oder aus diagnostischen Gründen parenteral) eingebrachten Kohlehydrate ist, sondern sich auch aktiv am Abbau und u. U. an der Resynthese beteiligt.

Es gibt verschiedene Deutungsmöglichkeiten für die Tatsache, daß bei einer Reihe von Dermatosen nach der Kohlehydratbelastung ein gegenüber der Norm zeitlich verzögertes Absinken des Blutreduktionswertes auf den Ausgangspunkt beobachtet und schließlich ein Unterschreiten des letzteren (sog. hypoglykaemische Phase) vermißt wird:

1. Die Feststellung, daß bei einer Reihe von Dermatosen sich der Kurventypus von jenem des Diabetikers nur durch die Niveauhöhe unterscheidet, schien auf eine Analogie zum Pankreasdiabetes hinzuweisen. Man faßte daher die mit einer pathologischen Belastungskurve einhergehenden Dermatosen als „Diabetide" oder „praediabetisches Stadium" auf.

2. Andere Autoren neigen zu der Annahme, daß Dermatose und die an Hand der Belastungskurve festgestellte Stoffwechselanomalie „parallel" geschaltet sind, ohne direkt gekoppelt zu sein. D. h. beide werden hypothetisch auf gleiche Ursachen zurückgeführt (etwa auf eine angeborene konstitutionelle Minderwertigkeit der Organe) und als Ausdruck einer fehlerhaften Partialkonstitution betrachtet.

3. Die von der Norm abweichende Blutzuckerkurve wird als Folge der sich an der Peripherie abspielenden pathologischen Prozesse gedeutet, d. h. man nimmt an, daß die pathologischen Prozesse in der Haut den Kohlehydratstoffwechsel beeinflussen.

4. In jüngster Zeit wurde der abnorme Verlauf der Blutzuckerkurve bei bestimmten Dermatosen teleologisch als kompensatorische Abwehraktion gedeutet. *(Milbradt.*[14]*)*

Jede dieser Theorien hat einerseits Stützen in klinischen und experimentellen Beobachtungen und weist anderseits gleichfalls durch Tatsachen belegbare Widersprüche auf. Keine vermag vollauf zu befriedigen. Erfolg oder Mißerfolg therapeutischer Maßnahmen, welche auf eine bessere Verwertbarkeit der Kohlehydrate abzielen (Diät, Insulin usw,), können nicht als verläßliche Kriterien für und wider die Richtigkeit dieser oder jener Theorie gewertet werden. *(Moncorps.)*

Schließlich muß eine Diskussion dieses nicht nur den Dermatologen, sondern ebenso den Internisten interessierenden Fragekomplexes solange unfruchtbar bleiben, als es an genügend gesicherten Grundlagen des Kohlehydratstoffwechsels des Hautorganes und dessen Beziehungen zum Gesamtstoffwechsel mangelt. Wenn es

---

[14] Derm. Zeitschr. April *1932.*

auch an Versuchen nach dieser Richtung hin nicht gefehlt hat, und zum Teil sehr bedeutsame Ergebnisse vorliegen (*Rothmann*,[15] *Urbach* und Mitarbeiter, *Wohlgemuth* und Mitarbeiter, *Melczer, Rost, Ottenstein*[16]) so sind doch gerade an grundlegend wichtigen Punkten Lücken oder Widersprüche festzustellen.

Wir fassen die Bearbeitung unseres Themas nur als ein kleines Teilgebiet im Rahmen der von *Moncorps* und seinen Mitarbeitern durchgeführten Untersuchungen über den Eigenkohlehydratstoffwechsel des Hautorganes und dessen Beziehung zum Gesamtstoffwechsel auf. Grundsätzlich unterscheiden sich diese Untersuchungen von früheren, einen ähnlichen Zweck verfolgenden Versuchen anderer Autoren dadurch, daß es sich nicht um Momentbilder d. h. einmalige Bestimmungen innerhalb von nicht völlig zu überblickenden Stoffwechselphasen handelt, sondern, daß durch entsprechende Versuchsanordnung unter Verwendung funktioneller Prüfungsmethoden die Versuche jeweils über einen längeren Zeitabschnitt ausgedehnt wurden. Dementsprechend rückten wir auch bei unserer Versuchsanordnung das funktionelle Moment in den Vordergrund.

Von speziellen Fragen zunächst abgesehen, bietet das zur Bearbeitung gestellte Thema vor allem nach zwei Richtungen hin Interesse.

1. Mit Hinblick auf die Annahme, daß bei Kohlehydratstoffwechselstörungen den hieraus entstandenen Spaltprodukten für das Zustandekommen krankhafter Störungen an der Haut eine nähere oder entferntere Bedeutung zukommt, und

2. für die Physiologie des Kohlehydratstoffwechsels als solchen.

Wenn wir die Frage der Säurebildung in der Haut anschneiden, so sind wir uns von vornherein darüber klar, daß diese Frage untrennbar mit der *Pufferungskapazität* der Gewebe verknüpft ist. Eine Änderung im Säuregehalt der Haut setzt Verschiebungen derjenigen Substanzen voraus, welche einer Aufrechterhaltung der Gewebsreaktion innerhalb der vitalen Schwankungsbreite dienen (Anionen, Kationen, Eiweiß).

Ebenso eng verbunden ist das Problem der Säurebildung in der Haut mit jenem der biologischen Oxydoreduktionsprozesse bzw. der Fermentwirkungen.

Was die spezielle, von uns bearbeitete Frage der Ameisen- und Milchsäurebildung, ihr Vorkommen und ihre Beziehungen zum Kohlehydratstoffwechsel des Hautorganes und des Gesamtkohlehydratstoffwechsels betrifft, so bestehen an deren Bearbeitung nach zwei Richtungen hin Interesse:

1. mit Hinsicht auf die von *Kaposi, Jadassohn, Bloch* u. a. vertretene Auffassung, daß beim Zustandekommen krankhafter Haut-

[15] Handb. d. Haut- u. Geschl.-Krankh. Berlin *1929*/I$_2$ Rothmann u. Schaaf.
[16] Arch. f. Derm. u. Syph. *158*, 692. 1929.

veränderungen und subjektiver Symptome (Juckreiz) beim Diabetiker und solchen Kranken, welche pathologische Belastungsbilder nach Glucose-Belastung zeigen, weniger die Zuckeranreicherung in der Haut als solche, als vielmehr intermediär auftretende Stoffwechselabbauprodukte eine Rolle spielen.

2. Im Hinblick auf noch ungeklärte Fragen über den Chemismus des Kohlehydratstoffwechsels kommt der Haut als leicht erreichbares Organ, welches während langfristiger Untersuchungen mühelos mehrfache Entnahme von Untersuchungsmaterial gestattet, arbeitsmethodisch für die Erforschung von Stoffwechselproblemen eine Bedeutung zu. *(Moncorps.)*

In groben Zügen haben wir somit das uns zur Bearbeitung gestellte Problem der Säurebildung in der Haut in seiner Verbundenheit mit dem Kohlehydratstoffwechsel und anderen biologischen Vorgängen umrissen.

Zum besseren Verständnis unserer Arbeitsmethodik und der Versuchsergebnisse sei an Hand der bisher hierüber in der Literatur niedergelegten Daten eine kurze, auf das Wesentliche beschränkte, kritische Übersicht gegeben über:

1. den Kohlehydratstoffwechsel des Hautorganes, 2. das Vorkommen und die Bedeutung von Säuren in der Haut, 3. die biologischen Oxydoreduktionsvorgänge.

1. Kohlehydratstoffwechsel und Haut.

Dieser Fragenkomplex schließt zwei Probleme in sich: a) die Frage nach dem Einfluß der pankreogenen Stoffwechselstörung auf die Funktionen der Haut; und b) die Frage nach der aktiven Mitbeteiligung des Hautorgans an der Dissimilation und Assimilation der mit der Nahrung unter Vermittlung des Kreislaufes an die Haut herangebrachten Kohlehydrate.

a) Die Häufung einer bestimmten Gruppe von Hautkrankheiten beim Diabetiker wurde bereits erwähnt. Von einigen wenigen dieser Dermatosen (Balanitis, Scrotalekzem, Dermatitis intertriginosa) kann man mit Sicherheit behaupten, daß sie ihre Entstehung der übergeordneten Stoffwechselstörung dadurch verdanken, daß entweder die Benetzung der Haut durch den zuckerhaltigen Harn, oder der vermehrte Zuckergehalt des Schweißes und damit die Durchbrechung der Oberflächenacidität ein besseres Wachstum von teils saprophytären, teils pathogenen Mikroorganismen ermöglicht. Bei den übrigen Dermatosen (Pyodermie, Ekzem, Pruritus, Xanthosis multiplex usw.) sind wir hinsichtlich des Zusammenhanges Dermatose—Diabetes auf mehr oder minder begründete Vermutungen angewiesen. Eine ganze Reihe von in der Natur der Stoffwechselstörung gelegenen Faktoren kann zur Genese der Dermatose in näherer oder entfernter Beziehung stehen: Anreicherung

von Zucker oder intermediären Abbauprodukten im Gewebe, Veränderung des Säure-Basenhaushaltes, Verschiebungen im Wasserstoffwechsel der Haut u. a.

Wir vermögen nicht zu sagen, ob die supponierte toxische Wirkung intermediärer Stoffwechselprodukte direkt die Dermatose auszulösen vermag, oder ob dieselbe lediglich die Reizschwelle der Haut für Umweltnoxen herabsetzt bzw. die Funktionen der Haut ändert.

Noch schwieriger wird die Beantwortung dieser Fragen in jenen Fällen, bei denen die Dermatose nicht mit einem ausgesprochenen Diabetes vergesellschaftet ist, sondern der betreffende Hautkranke lediglich eine durch die langfristige Beobachtung des Blutzuckers nach Glukosebelastung aufgefundene Störung des Kohlehydratstoffwechsels aufweist. Es mangelt uns bisher an Handhaben für eine eindeutige Beantwortung der Frage, ob das Primäre die Stoffwechselstörung und die Hauterkrankung ihre direkte Folge ist, ob beide Manifestationen der gleichen krankhaften Anlage oder Vorganges sind, ob etwa der Hautprozeß das Primäre ist und sich auf den Gesamtstoffwechsel projiziert, oder ob schließlich, wie jüngst *Milbradt* meinte, die nachgewiesene Störung im KH-Stoffwechsel eine kompensatorische Abwehrmaßnahme des Organismus sei.

Von grundsätzlicher Bedeutung für die Diskussion dieser Fragen ist die Feststellung, daß die Haut nicht nur Depot- und Filterorgan für Kohlehydrate ist, sondern vermöge ihres Chemismus aktiv in die Dissimilation und Assimilation der Kohlehydrate einzugreifen vermag.

Urbach konnte zeigen, daß die Hautzuckerkurve nach peroraler Belastung keineswegs immer mit jener des Blutzuckers synchron und parallel verläuft. Er stellte auf Grund des verschiedenen Kurvenverlaufes 1. einen diabetischen, 2. „einen latent diabetischen", 3. einen sympathicotonischen Kurventyp auf. Die klinische Brauchbarkeit dieser Untersuchungsmethode wollen wir nicht weiter diskutieren; hervorheben möchten wir hier lediglich die Bedeutung der Tatsache, daß zwischen Haut und Blut keine völlige Aequilibrierung des Zuckerspiegels erfolgt.

Diese Tatsache gewinnt ihr besonderes Interesse erst durch eine Reihe von Untersuchungen über das Vorkommen zuckerspaltender Fermente in der Haut. (*Wohlgemuth* und Mitarbeiter, *Melczer.)* Ihr Nachweis wurde zumeist in der Weise geführt, daß frischem Hautbrei ein Substrat zugesetzt und dessen Aufspaltung beobachtet wurde. Ausgangsprodukt und Spaltstück gestatten alsdann Rückschlüsse auf das Fehlen oder Vorhandensein bestimmter Fermente.

Es konnten auf diese Weise eine ganze Reihe von an der Zuckerspaltung beteiligten Fermenten in der Haut nachgewiesen werden. Wir erinnern hier nur beispielsweise an den *glykolytischen Fer-*

mentkomplex und an die Karboxylase. *(Wohlgemuth* und *Klopstock*,[17] und *Nakamura*.[18]) (Siehe auch weiter unten.)

Weitere Untersuchungen zeigten dann, daß die Haut imstande ist die Kohlehydrate anoxybiontisch bis zur Milchsäurestufe abzubauen. *(Wohlgemuth, Fahrig*,[19] *Pillsburg*.[20])

Diese Feststellung ist für den von uns zu bearbeitenden Fragenkomplex von grundlegender Bedeutung. Verfolgen wir den oxybiontischen Abbau von der Milchsäure ab weiter, so sehen wir, daß t h e o r e t i s c h die Möglichkeit besteht, daß aus dem intermediären KH-Stoffwechsel auch die Ameisensäure als Spaltprodukt hervorgeht. (s. u.)

Die von den meisten Autoren behauptete Tatsache, daß in der normalen Haut des Erwachsenen mittels der histochemischen Methoden kein Glykogen nachweisbar ist, mit anderen Worten, daß die Haut anscheinend nicht zur Resynthese in der oxybiontischen Phase befähigt ist, ist grundsätzlich bedeutungsvoll. Nicht minder wichtig sind in diesem Zusammenhang zwei weitere Tatsachen, daß erstens die foetale Haut reichlich Glykogen enthält und zweitens bei entzündlichen Veränderungen der Haut innerhalb der pathologisch veränderten Zone Glykogen wieder nachweisbar wird. Wir sind noch weit davon entfernt, einen klaren Einblick in die Frage des Glykogengehaltes der Haut und der normalen und pathologischen Verhältnisse zu gewinnen. Neuere Untersuchungen *(Fahrig)* stehen im Gegensatz zu dem Ergebnis der histochemischen Befunde; mittels chemisch quantitativer Methodik fand *Fahrig* sehr beträchtliche Glykogenmengen auch in der normalen Haut des Erwachsenen. (Zwischen 71 und 344 mg% Glykogen.) In Anbetracht der Bedeutung, welche dem Glykogengehalt der Haut für die Bearbeitung des Kohlehydratproblems zukommt, erscheint eine Nachprüfung dieser Angaben sehr erwünscht. — Von ihrem Ergebnis wird es abhängen, ob der Haut die Fähigkeit zur Glykogenbildung zuzusprechen ist. Dann erst ist weiterhin eine Basis für die Diskussion der Frage nach den energetischen Aufgaben des Glykogens gegeben. In diesem Zusammenhang sei auf die von *Thannhauser* vertretene Meinung hingewiesen, wonach der Ab- und Aufbau der KH in den verschiedenen Organen verschiedene Wege geht. Wenn *Rothmann* und *Schaaf die* Vermutung aussprechen, daß es nicht einzusehen sei, warum der KH-Stoffwechsel der Haut anders verlaufen sollte, wie in den übrigen Organen, so scheint uns die Bemerkung gerechtfertigt, daß dies eben noch zu beweisen ist.

---

[17] Biochem. Zeitschr. *175*, 202/1926.
[18] Biochem. Zeitschr. *173*, 285/1926.
[19] Zeitschr. f. Krebsforschung 25, 146/1927.
[20] Verh. d. VIII. Kongr. f. Dermatologie u. Syph. Kopenhagen *1930*.

2. Die Oxydoreduktionsprozesse und ihre Bedeutung für den Hautchemismus im Allgemeinen und den Eigen-KH-Stoffwechsel der Haut im Besonderen.

Da die Problemstellung die Kenntnis der geläufigsten Oxydoreduktionen und der Fermentlehre voraussetzt, sei hier darauf, wie auf heute geltende theoretische Vorstellungen vom Abbau der Kohlehydrate (spez. im Hautorgan) kurz eingegangen.

1. Ein Ferment ist eine katalytisch wirkende Substanz, die von lebenden Zellen erzeugt ist, ohne daß ihre Wirkung an den Lebensprozeß gebunden ist. Jedes Ferment wirkt spezifisch, d. h. es richtet seine Tätigkeit auf Stoffe ganz bestimmter struktureller und stereochemischer Anordnung (*Oppenheimer*[21]).

2. Mit *Oppenheimer* unterscheiden wir zwei Gruppen von Fermenten: die Hydrolasen und die Desmolasen. Die ersteren katalysieren den Abbau größerer Moleküle zu kleineren Spaltstücken durch Hydrolyse. Die von ihnen katalysierten Vorgänge verlaufen ohne nennenswerte Abgabe freier Energie. Für den Kohlehydratstoffwechsel kommen in Betracht: die Polyasen, die den Abbau der Polysaccharide einleiten und die Glukosidase, die Tri- und Disaccharide zu Hexosen spalten.

Im Gegensatz zu den Hydrolasen greifen die Desmolasen an den C-Ketten selbst an. Sie erst leiten den endgültigen Abbau ein. Die Desmolyse verläuft unter Abgabe von Energie. Erst durch sie wird die Zelle fähig, sich der Nährstoffe zu bemächtigen, die sie in mechanische Energie und Wärme umsetzt. Die wichtigsten Desmolasen des KH-Stoffwechsels sind die Oxydoreduktasen und die Karboxylasen.

Uns interessieren zumeist die desmolytischen Vorgänge, die wir mit *Oppenheimer*[22] auf Grund der Theorien von *Wieland* und *Warburg* folgendermaßen deuten können:

Die Theorie von *Wieland* (1913) stellt nicht den Sauerstoff, sondern den *Wasserstoff* in den Mittelpunkt des Zellgeschehens. Bei jedem Oxydationsvorgang werden zuerst H-Atome irgendwelcher Moleküle fermentativ gelockert und aktiviert. Der aktivierte Wasserstoff lagert sich an ein anderes Molekül an. Das Molekül, das den Wasserstoff abgibt, ist der „Donator" – es wird dehydriert. Das Molekül, das ihn anlagert, wird hydriert (reduziert); man nennt es den „Acceptor". An sich ist es ganz gleichgültig, ob nun Sauerstoff der Acceptor ist oder ob irgendeine Verbindung hydriert wird.

Der Abbau in der Zelle beginnt stets ohne Luftsauerstoff. (Das gilt für Atmung ebenso wie für Gärung.) Dabei wird in einer ge-

[21] C. Oppenheimer und R. Kuhn, Lehrbuch der Enzyme, Leipzig *1927*.
[22] C. Oppenheimers Handb. 2. Aufl. II. Bd. Jena *1925*.

koppelten Reaktion in Anwesenheit von Wasser die eine Substanz hydriert, die andere dehydriert. Das bekannteste Beispiel für diese Reaktion ist die Dismutierung der Aldehyde (*Canizzaros* Reaktion):

$$\begin{matrix} R \cdot COH \\ R \cdot COH \end{matrix} \quad \begin{matrix} R \cdot CH_2OH \\ R \cdot COOH \end{matrix}$$

Es entsteht also aus zwei Molekülen unter fermentativer Wirkung ein Molekül Säure und ein Molekül Alkohol. *Neuberg* erkannte die von ihm dargestellten Aldehydmutasen als katalytisches Ferment.

Schließlich führt aber selbst eine Reihe solcher Oxydoreduktionen nicht zum Ziel — dem restlosen Abbau der C-Ketten. Es muß noch der Sauerstoff zur Durchführung einer endgültigen Dehydrierung eingreifen.

Wie Einzelheiten dieses Prozesses verlaufen ist noch ungeklärt. Nach *Wieland* wird freier Sauerstoff durch Wasserstoff zu Wasser hydriert. Der Wasserstoffdonator wird dadurch dehydriert. Nach *Warburg* (1910) wird bei allen Oxydationen der Zelle die Aktivierung des *Sauerstoffes* durch Eisensysteme bewirkt. Die Zellatmung ist nach diesem Autor ein Kapillarmechanismus, der sich an den eisenhaltigen Oberflächen der Zellmembranen abspielt.

Fehlt die Aktivierung des Sauerstoffes durch Eisen, so reagiert der Sauerstoff nicht mit den organischen Molekülen der Zelle. Der molekulare Sauerstoff reagiert mit Fe", wobei Fe"" entsteht. Das System mit dem höherwertigen Eisen gibt den Sauerstoff an die organische Substanz ab. Das Eisen geht dabei wieder in die zweiwertige Stufe über.

Sieht man von einer Vereinigung beider Theorien ab, so ergeben sich eine Reihe von Unstimmigkeiten. So ist, wie *Thunberg* nachweisen konnte, molekularer Sauerstoff kein Acceptor für Wasserstoff. *Warburgs* Theorie dagegen gibt nur den Mechanismus einer direkten Oxydation, wie sie nur an den letzten Abbauprodukten der Zelle vorkommen kann.

An Versuchen, beide Theorien zu vereinigen, hat es nicht gefehlt: *Oppenheimer* schlägt folgendes vor: Die vorbereitenden Oxydoreduktionen gehen durch primäre Aktivierung des Wasserstoffes, die endgültigen Oxydationen durch Aktivierung des Sauerstoffes an den Eisensystemen der Zelle vor sich.

3. Der anoxydative Abbau der KH in der Haut.

Von den Fermentsystemen der Haut ist neben der Sulfhydrylgruppe (*Walker*,[23] *Kaye*, *Giroud* und *Buillard*,[24] *Moncorps*[25]) in der Hauptsache das Fermentsystem des Zuckerabbaus beschrieben worden. (*Wohlgemuth* und *Nakamura* — und *Yamasaki* — *Klopstock* u. a.) Die bisher in der Haut nachgewiesenen Fermente sind

[23] Biochem. Journ. *19*, 1085/1925.
[24] Cr. Soc. Biol. Paris *98*, 500/1928.
[25] Hoppe-Seylers Zeitschr. *205*, 141/1932.

teils Hydrolasen: Karbohydrasen, Amylase, Diastase, Glykosidase, teils Desmolasen: Karboxylase, Phosphatase u. a.

Der Weg des Abbaus ist folgender: Das Hexosemolekül wird unter Ausschluß von Sauerstoff zu Ketten mit 3C-Atomen gespalten. Dabei entsteht in der Hauptsache Methylglyoxal, $CH_3CO \cdot COH$. Dieses wies *Wohlgemuth*[26] im Hautbrei nach. Das Methylglyoxal wird mit Hilfe eines Fermentes, der Aldehymutase, zu Milchsäure, als dem *stabilen* Endprodukt des anaeroben Abbaus umgelagert.

4. Der oxybiontische Abbau der KH in der Haut.

Soll aber der Abbau über die Milchsäure hinaus weitergehen, so muß Sauerstoff in die Reaktion eingreifen. Denn der endgültige Abbau bis zur Kohlensäure ist an die Anwesenheit von Sauerstoff gebunden.

Dabei wird, nimmt man an, das Methylglyoxal oder sein unbeständiges Hydrat zu Brenztraubensäure dehydriert und dieses durch die Karboxylase (*Wohlgemuth* und *Nakamura*[27]) dekarboxyliert; d. h. es wird Kohlensäure abgespalten und es entsteht Acetaldehyd:

$$CH_3 \cdot CO \cdot COH — CH_3 CHO$$

Sicher hat jede Abbaustufe ihre spezifischen Fermente. Im Gegensatz zur Leber wird die Acetaldehydbildung im Hautbrei durch die Anwesenheit von Insulin nicht erhöht. *Wohlgemuth* und *Nakamura* nehmen an, daß der Insulingehalt der Haut bereits ein maximaler sei.

Daß der Zuckerabbau in der Haut über die Acetaldehydstufe hinausgeht glaubt *Melczer* gezeigt zu haben. Er versetzte Hautauszüge mit Zuckerlösungen und konnte nach vier Stunden eine deutliche Abnahme des Reduktionsvermögens feststellen. Diese Abnahme deutet er auf einen Abbau über Accetaldehyd hinaus, da die Abbaustufen nach dem Acetaldehyd nicht mehr das polarisierte Licht zu drehen imstande sind.

Den Abbau der Kohlehydrate bei Sauerstoffausschluß bis zur Milchsäure bezeichnet man als G l y k o l y s e. Sie ist in der Haut bisher von *Gessler*, *Gans*, *Wohlgemuth* bearbeitet worden. Der Vorgang der Glykolyse verläuft quantitativ nach der Gleichung: $C_6 H_{12} O_6 — 2\ C_3 H_6 O_3$. Das glykolytische Ferment ist an die Zellstruktur gebunden. Organpreßsäfte glykolysieren nicht. Gefrieren und Erhitzen hebt die glykolytische Fähigkeit des Gewebes auf. Die Glykolyse ist außer von ihrem Fermentkomplex noch abhängig von der Anwesenheit eines kochbeständigen Aktivators, dem Koferment (*Meyerhof*). Nach *Neuberg* und *Gottschalk* besteht die Aufgabe des Kofermentes in der intermediären Veresterung der Hexose mit Phosphorsäure, eine Aufgabe, die es auch mit den Aktivatoren der Atmung und Gärung gemeinsam hat, und auf allgemeinere biologische Zusammenhänge deutet.

[26] D. m. W. Nr. 43. *1931.*
[27] Biochem. Zeitschr. *173*, 258/1926.

Glykolytische Fähigkeit besitzt hauptsächlich die überlebende Epidermis. (*Wohlgemuth* und *Klopstock*[28].)

Nach der bekannten von *O. Warburg, K. Posener* und *E. Negelein*[29] gegebenen Einteilung der Gewebe nach der Größenordnung der Glykolyse liegt das glykolytische Vermögen der Haut zwischen dem von Rachenmandel und Lymphdrüse. Die Atmung neben der Glykolyse ist gering, stellt sich aber bei Gegenwart von Sauerstoff sofort wieder her. D. h. die Zelle verläßt den Spaltungsstoffwechsel, der nur zur Milchsäure führt und verbrennt ihre Kohlehydrate gänzlich bis zu CO_2 und H_2O.

Die Haut gehört demnach im Gegensatz zu den bösartigen Tumoren, die auch bei Anwesenheit von Sauerstoff reichlich glykolysieren, zu den *gutartig proliferierenden Geweben (Wohlgemuth* und *Klopstock*. (Stationäre Gewebe haben fast keine anaerobe Glykolyse.)

3. Vorkommen von Säuren in der Haut und ihre Bedeutung für die normale und pathologische Physiologie der Haut.

Die Haut stellt für die Aufrechterhaltung des Säurebasengleichgewichtes sowohl der Haut selbst, wie des Gesamtorganismus ein außerordentlich wichtiges Organ dar. Wir haben hinsichtlich des Vorkommens von Säuren in der Haut zu unterscheiden zwischen: 1. Säuren, für welche die Haut das physiologische Ex- und Sekretionsorgan ist (Schweiß, Talg, Perspiratio insensibilis) und 2. Säuren, welche entweder als zellständige, normale — oder pathologische Stoffwechselzwischen- oder -Endprodukte im Hautgewebe vorkommen.

Auf Einzelheiten bezüglich der mit dem Schweiß, Talg usw. ausgeschiedenen Säuren (hochmolekulare Fettsäuren, flüchtige niedere Fettsäuren: Buttersäure, Valeriansäure, Bernsteinsäure, Purinkörper, Harnsäure usw.) wollen wir nicht eingehen. Sicher steht, daß durch Schwitzprozeduren der Gesamtorganismus von seinem Überschuß an sauren Stoffwechselprodukten bei bestimmten Stoffwechselkrankheiten (Harnsäure — Gicht) bis zu einem gewissen Grad entlastet werden kann.

Von größerem Interesse sind für uns die im Hautgewebe selbst vorkommenden Säuren und die aktuelle Reaktion der Haut.

[28] Biochem. Zeitschr. *175*, 202. 1926.
[29] Biochem. Zeitschr. *152*, 309/1924.

I. Zur aktuellen Reaktion der Haut.

Definition: Nach von *Pfaundler* unterscheidet man heute zwischen aktueller und Titrationsazidität. Die aktuelle Azidität kann groß, die Titrationsazidität klein sein. Die aktuelle Reaktion hängt vom Dissoziationsgrad der gelösten Säure ab. Dagegen ist die Titrationsazidität die in der Volumeinheit gelöste Gewichtsmenge eine Säure.

Die ersten Untersucher fanden alkalische Reaktion in wässerigen Hautextrakten (*Yamasaki*[30]). *Unna* und *Gollodetz*,[31] *Schmidtmann*[32] fanden für Epidermiszellen jedoch sauere Werte. Die ersten alkalischen Werte *Yamasakis* sind wohl auf Beimengungen von Bindegewebe und Blut zurückzuführen. Der Beweis für die sauere Reaktion der Epidermiszellen wurde histochemisch mit Hilfe verschiedener Indikatorenmethoden erbracht.

Der Zellinhalt muß, da er Endprodukte des Stoffwechsels, also Säure enthält, sauerer reagieren als die umgebende Flüssigkeit.

M. Schmidtmann brachte mit dem Mikromanipulator direkt feinste Indikatorkörnchen in die Zelle ein. Dabei stellte sich heraus, daß die Acidität in der Richtung von den Basalzellen bis zur Hornschicht abnimmt. Das tote Gewebe der Hornschicht reagierte noch sauerer als die Basalzellenschicht. Die stärker sauere Reaktion der Basalzellen darf man wohl als ein Zeichen des lebhafteren Stoffwechsels ansehen. Die hohe Acidität der Hornschicht spricht man überdies dem mangelhaften Abtransport sauerer Autolysatprodukte, die eine biologische Schutzfunktion besitzen, zu.

Zu den gleichen Ergebnissen kamen *Schade*, *Neukirch* und *Halpert*[33] im Verlauf ihrer Untersuchungen an der Subcutis. Sie stellten ebenfalls ein Gefälle der Säuerung in der Richtung Zelle (pH 6,8) — Bindegewebe (7,09) — Blut (7,35) fest. Nachuntersucher bestätigen diese Angaben und finden, daß die Änderung der H-Jonenkonzentration mit der Transmineralisation zusammenhängt. (*Liechti*, *Kaplansky* und *Soloweitschik*.[34]) Dabei ändern sich die Kationen, während die Anionen gleich bleiben.

Jede Verschiebung der Konzentration ist mit einer höheren Neigung zu entzündlichen Vorgängen gepaart, wenn die Verschiebung nach der saueren Seite erfolgt. *F. Wirz*[35] kommt zu dem Ergebnis, daß Säuerung der Haut entzündungsfördernd, Alkalisierung entzündungshemmend wirkt.

---

[30] Biochem. Zeitschr. *147*, 203/1924.
[31] Mhft. f. Dermat. *50*, 451/1910.
[32] Zeitschr. f. exp. Med. *45*, 714/1925.
[33] Zeitschr. f. exp. Med. *24*, 11/1925.
[34] Zit. nach Rothmann und Schaaf. Chemie der Haut, Handb. d. Haut- u. Geschl.-Krankh. *1928*.
[35] Krankheitsforschung *2*, 186/1926.

Bazet und *Glone*[36] fanden an chemisch und thermisch gereizten Hautstellen alkalische, an Stellen wo gestaut worden war und im Zentrum entzündlicher und hyperaemischer Herde deutlich sauere Reaktion.

An der saueren Reaktion der Haut sind die amphoter reagierenden Eiweißstoffe hauptsächlich beteiligt. Je nach dem Medium, in dem sie sich befinden, spalten sie H oder OH-Jonen ab. Es bestehen große Unterschiede zwischen den einzelnen Eiweißkörpern. So sind die an Diaminosäuren reicheren Eiweißstoffe stärker basisch (2 NH_2 Gruppen). Daher ist Elastin sauerer als Kollagen, Keratin sauerer als Elastin. Nach *Schade* und Mitarbeitern schwankt die Reaktion der Eiweißkörper bereits in vitro sehr stark.

In den letzten Jahren wurden unsere Kenntnisse über die aktuelle Reaktion der Haut durch Untersuchungen über das pH der Hautoberfläche erweitert. *Schade* und *Marchionini*[37] bestimmten das pH der Hautoberfläche als zwischen 3 und 5 liegend. Es sei hier kurz darauf hingewiesen, daß die genannten Autoren regionäre Schwankungen des pH der Hautoberfläche fanden. Es bestehen Differenzen in der Alkalinität zwischen apokrinen und ekkrinen Schweißdrüsen. Damit bringt man die Bevorzugung bestimmter Hautstellen durch gewisse Dermatosen in Zusammenhang. Die Autoren ziehen in späteren Arbeiten wichtige therapeutische Schlüsse („Säuremantel der Haut).

II. Über die Kationen der Haut ist wenig bekannt. Der Gesamtschwefelgehalt der Gesamtasche der Hundehaut beträgt 13 bis 15% (*Laughlin* und *Theis*, zit. nach *Rothmann* und *Schaaf*). Fütterung mit Schwefel war ohne Einfluß. *Moncorps* und *Bohnstedt*[38] fanden im Blut eine Steigerung des Kristalloidschwefels nach Salbenapplikation um 87% gegenüber den Leerversuchen.

Die Haut erwachsener Tiere ist an Phosphor außerordentlich arm. Die vom Fett ganz befreite Haut soll das phosphorärmste Organ überhaupt sein. Im noch nicht voll entwickelten Organismus sei der Gehalt an P. höher (s. *Rothmann* und *Schaaf* Handb.).

III. Auch über die organischen Säuren des Hautorgans ist, wenn wir von den Drüsen-Ex- und Sekreten absehen, wenig bekannt. Lediglich über die *Milchsäure* liegen Angaben von *Pillsbury*[39] — frühere Arbeiten von: *Gessler* und *Gans* (Atmung der Haut), *Wohlgemuth* und *Klopstock* (anaerobe Glykolyse) und *C. Fahrig* — vor. Dieser Autor fand — und wir können seine Befunde bestätigen (s. u.) — Milchsäure in Mengen von 42 bis 140 mg%; beim Hungertier (Kaninchen) war der Milchsäuregehalt deutlich vermindert. *Pillsbury* weist auch auf einige Punkte hin, die geeignet sind, die von *Kaposi*, *Jadassohn*, *Bloch* u. a. vertretene Meinung über die

[36] Journ. of phys. *64*, 393/1928.
[37] Klin. Wochschr. *1928*. Nr. 1 u. Nr. 6. Arch. f. Derm. *154*, 690/1928.
[38] Arch. f. exp. Path. u. Pharm. *152*, 58/1930.
[39] VIII. Kongr. f. Derm. u. Syph. Kopenhagen *1930*.

pathogenetische Wirkung von dem Kohlehydratstoffwechsel entstammenden Abbauprodukten zu stützen.

Die Milchsäure lähmt die Kontraktion der Gefäßmuskulatur schon in physiologischer Konzentration (*Leake*, *Hall* und *Koehler*[40] u. a.). *Pillsbury* meint so das Zustandekommen von Erythemen bei Anwachsen von Spaltprodukten des KH-Stoffwechsels erklären zu können.

Schließlich erinnert der genannte Autor auch daran, daß Milchsäurelösungen in physiologischer Konzentration bereits beim normalen Individuum zu Quaddelbildung und Juckreiz an der Injektionsstelle führen. Dieser Effekt läßt ihn an eine ähnliche Rolle der metabolisch entstandenen Milchsäure denken, wenn der Organismus nicht imstande sein soll, seine Pufferung genügend durchzuführen.

Überblickt man die bisher über den „Säuregehalt" der Haut bekannt gewordenen Tatsachen, so ergibt sich für die von uns bearbeiteten Fragen folgendes: 1. an wesentlichen Punkten sind unsere Kenntnisse lückenhaft; 2. das Problem der Säurebildung in der Haut läßt sich nicht von dem des Mineralhaushaltes und der Pufferung trennen.

Aus letztgenannter Feststellung wiederum ergibt sich zwangsläufig die Notwendigkeit, das Problem des KH-Stoffwechsels im Zusammenhang mit dem Mineral- und Wasserhaushalt zu betrachten. Nur so wird es gelingen, Fehler und Kurzschlüsse zu vermeiden, welche durch eine einseitige Betrachtungsweise der Stoffwechselfragen bedingt sind.

Experimentelle Untersuchungen

I. Ameisensäure.

Chemisches: Die Ameisensäure $H \cdot C \begin{cases} O \\ OH \end{cases}$ ist die einfachste organische Säure. In reinem Zustande ist sie eine wasserklare, stechend riechende Flüssigkeit (Siedepunkt 101°). Sie ist eine schwache Säure, aber stärker als Essigsäure (Dissoziationskonstante der $H \cdot COOH$: $2{,}1 \cdot 10^{-4}$, der Essigsäure $1.8 \cdot 10^{-5}$).

Vorkommen: Die Ameisensäure kommt in der Natur in geringen Mengen in Bienen, Ameisen und Brennesseln vor. Ihr Vorkommen im menschlichen Blut wurde von *Stepp* und *Zumbusch*[41] nachgewiesen. Im menschlichen Harn fand sie als erster *Autenrieth*.[42]

[40] Am. Journ. of physiol. *65*, 386/1923.
[41] Hoppe-Seylers Arch. *109*, 99/1920. Arch. f. klin. Med. *134*/35, 112.
[42] M. m. W. *1919*. Nr. 31.

Ferner hat man das Entstehen von H·COOH bei der Eiweißfäulnis, bei der Zersetzung des Haemoglobins, bei der Methylalkoholvergiftung, bei der Oxydation von Eiweiß und Kohlehydraten mit Braunstein und Schwefelsäure beobachtet, sowie, was hier besonders interessiert, bei der Hydrolyse der Hexosen im alkalischen Medium.

Beziehung zu den Kohlehydraten:

Meisenheimer[43] erhielt bei der Spaltung der Hexosen mit n NaOH nach Monaten Ameisensäure in einer Ausbeute von 0,2 bis 2%. *A. Jolles* (zit. nach *Fischler, K. Taeufel* und *S. W. Souci*[44]) erhielt nach 6 Monaten mit n/100 NaOH Ameisensäure. *G. J. Watermann* und *Tusenbrock* (zit. nach *Fischler* und Mitarbeiter) erhielten große Mengen H·COOH bei Anwendung von nNaOH schon nach 15 bis 140 Stunden.

E. Buchner, J. Meisenheimer und *Herm. Schade*[45] konnten nach 6- bis 9tägiger Spaltung mit 2% NaOH Ameisensäure in Hexoselösungen nachweisen. *Fischler* und Mitarbeiter berichten über Ameisensäure, die sie bei der Destillation alkalischer Traubenzuckerlösungen einwandfrei nachweisen konnten, nachdem die Glukoselösung 48 Stunden mit wässeriger Kalilauge behandelt worden war. Dagegen wurde mit 60% Kalilauge keine Ameisensäure mehr gebildet.

Unter Einwirkung stärkeren Alkalis erfolgt eine Spaltung in Triosen oder Pentosen und Formaldehyd (*Fischler*). Durch sekundäre Hydrierung und Dehydrierung werden dann weitere Veränderungen hervorgerufen. Schließlich entstehen auch hier entweder die stabileren C_3-Ketten oder die schnell zerfallende Glykolsäure, die Ameisensäure usw., die als Endprodukte CO_2 liefern.

Nach Magnus-Levy (zit. nach *Thannhauser*[46]) wird das Methylglyoxal unter Umgehung der bisher im Körper nicht nachgewiesenen Brenztraubensäure so verbrannt, daß unter Wasseraufnahme Ameisensäure entsteht.

$$CH_3 \cdot CO \cdot COH + H_2O \quad CH_3 COH + H \cdot COOH.$$
$$CH_3 \cdot COOH + O \quad H \cdot COOH + H \cdot COOH.$$

Schließlich hat *Salkowsky*[47] angegeben, daß bei der Oxydation der Glycerinphosphorsäure Ameisensäure entsteht.

Von theoretischem Interesse ist das Auftreten der Ameisensäure bei der Überführung des Kohlenmonoxyds in Kohlendioxyd unter

[43] Bericht d. Deutsch. Chem. Gesellsch. *41*, 1009/1918.
[44] Biochem. Zeitschr. *208*, 191/1929.
[45] Bericht d. Deutsch. Chem. Ges. *39*, 4217/1917.
[46] Lehrbuch des Stoffwechsels. München *1929*. S. 263.
[47] Zeitschr. f. physiol. Chemie *104*, 161/1919.

Luftabschluß und mit Palladium als Katalysator. *Wieland*[48] hat diesen Vorgang als Dehydrierung erklären können:

$$C{=}O + H_2O \rightarrow O{=}C\begin{matrix}OH\\H\end{matrix} \rightarrow CO_2 + H_2$$

Zur Methode der quantitativen Ameisensäurebestimmung.

Zum qualitativen Nachweis der Ameisensäure wählt man nach der umfassenden Darstellung von *H. Fincke*[49] am besten die Reaktion von *Fenton* und *Sisson*.[50] Sie beruht auf der Reduktion der Ameisensäure zu Formaldehyd und Nachweis des letzteren mit Eisenchlorid und Milch. Es entsteht dann bei Anwesenheit von Ameisensäure eine Violettfärbung der Eiweißflocken. Im übrigen verweisen wir auf die Darstellung *H. Finckes*.

Unsere Versuche mit der von *Riesser*[51] angegebenen quantitativen Methode verliefen befriedigend, solange wir uns innerhalb der vom Autor angegebenen Mengen von Organ oder Organfiltrat hielten (30 bis 60 ccm).

Prinzip der Ameisensäurebestimmung nach *Riesser:* Reduktion von Sublimat durch Ameisensäure (I). Das gebildete Kolomel wird jodometrisch bestimmt indem es durch Jod zu Quecksilberchlorid oxydiert wird (II).

I. $2HgCl_2 + H \cdot COOH = 2HgCl + HCl + CO_2$

II. $2HgCl + J_2 + 2NaCl = 2HgCl_2 + 2NaJ$.

Die Ameisensäure muß dabei durch Destillation vorher von den übrigen Substanzen getrennt werden. *Riesser* mißt die Ameisensäure vermittels jodometrischer Methode, während *Fincke* das entstandene Kalomel gravimetrisch bestimmt und daraus die Ameisensäure berechnet.

Die *Riesser*sche Methode gibt zum Teil recht gute Ergebnisse doch gelingt es nicht immer, die Ameisensäure selbst mit der Vakuum-Wasserdampfdestillation restlos quantitativ zu erfassen. Folgende Versuche mögen das illustrieren: Wir destillierten 10 ccm einer $1‰$ Ammoniumformiatlösung entsprechend 7,143 mg $H \cdot COOH$. Wir bestimmten in vier Versuchen den Ameisensäuregehalt des Wasserdampfdestillates.

Tabelle 1

Zugegeben:	Gefunden:	in %	Fehler in %
7,143 mg	6,44 mg	90,1	—9,9
7,143	7,13	97,5	—2,4
7,143	8,97	125,6	+25,5
7,143	6,90	96,6	—3,4

[48] In Oppenheimers Handb. d. Biochemie 2. Bd. 2. Aufl. Jena *1925*.
[49] Biochem. Zeitschr. *51*, 253/1913.
[50] Proc. of the Cambr. phil. soc. *14*, 385/1908.
[51] Zeitschr. f. physiolog. Chemie *96*, 360/1916.

Da wir beabsichtigten, Reihenversuche und Belastungen mit mehrfachen Ameisensäurebestimmungen in Zwischenräumen von 5 –60 Minuten zu machen und innerhalb weniger Minuten so große Mengen Blut nicht entnehmen konnten, (wobei wir von der Unmöglichkeit des Experimentes an kleineren Laboratoriumstieren ganz absehen) konnten wir die *Riesser*sche Methode und ähnliche auf der reduzierenden Wirkung der Ameisensäure beruhende Verfahren nicht verwerten.

Wir benötigen eine Methode, die eine exakte Bestimmung der Ameisensäure in höchstens 5 ccm Blut oder Organ gestattet. Zu diesem Zwecke arbeiteten wir eine eigene Methode aus.

Eigene Methode des quantitativen Ameisensäurenachweises[52]

Wir gingen von einer Angabe *Grosse-Bohles*[53] und einer Arbeit von *Denigès*[54] aus. Der erstere gibt an, daß formaldehydhaltige Lösungen mit 0.1 ccm fuchsinschwefeliger Säure, Rosanilinhydrochlorid und Salzsäure versetzt eine rot- bis blauviolette Färbung ergeben. Es bildet sich ein Farbstoff, der im D.R.P. 105 862 beschrieben und geschützt ist (*Beilstein*[55]). Mit dieser Anordnung kann man 1 mg Formaldehyd in 10 ccm Flüssigkeit nachweisen. *Grosse-Bohle* schlägt auch schon den kolorimetrischen Vergleich vor.

Denigès gibt an, daß die Farbstoffbildung des Formaldehyds mit fuchsinschwefeliger Säure in verdünnten Acetaldehydlösungen spezifisch ist. Außer der blauvioletten Farbe ist nach *Denigès* auch ein Absorptionsstreifen im Orange bezeichnend.

Prinzip unseres Nachweises.

Reduktion von eiweiß- und zuckerfreien Blut- und Gewebsfiltraten mit Magnesiumband und 25% Salzsäure bei Anwesenheit fuchsinschwefeliger Säure. Der entstandene Formaldehyd gibt eine blauviolette Färbung, die in dem von uns untersuchten Bereich von 2 mg bis 0.02 mg proportional dem Ameisensäuregehalt der Lösung ist.

Man kann auf diese Weise noch 0.02 mg Ameisensäure oder Formiat in 10 ccm Lösung nachweisen. Der Nachweis ist also von der gleichen Feinheit wie der von *Fenton* und *Sisson* angegebene, und hat dabei den Vorteil, daß er quantitativ auswertbar ist.

---

[52] S. a. Hoppe-Seylers A. *211*, 57/1932.

[53] Zeitschr. f. Nahrungs- u. Genußmittel *14*, 89/1907.

[54] C. r. *150*, 529/ u. 825/1910. Zit. nach L. Rosenthaler: Chem. Analyse Bd. 19/20. Stuttgart *1914*.

[55] Beilstein 2. 668/1903.

Reagentien: Metaphosphorsäure glac. in bac.
Calciumhydroxyd pro analysi
Kupfersulfat, gesättigte wässerige Lösung
Fuchsinschwefelige Säure *(Grübler)*
Magnesiumband
25% Salzsäure, analysenrein
Sorgfältig getrocknetes Ammoniumformiat *(Merck)*.

Bestimmung der Ameisensäure in Blut und Haut.

a) Blut: 5 ccm Blut werden aus einer Armvene entnommen und sofort, ohne Zusatz eines gerinnunghemmenden Mittels, in ein weites Zentrifugenglas, das 5 ccm einer 5% frisch bereiteten Metaphosphorsäurelösung enthält, gebracht, 5 Minuten stehen lassen, dann schütteln und eine halbe Stunde zentrifugieren. Abfiltrieren. Kupferkalkfällung nach *van Slyke-Clausen*. Man benützt den größeren Teil der Filtrate und überzeugt sich von der Eiweiß- bzw. Zuckerfreiheit derselben. Auffüllung des Filtrates mit Wasser auf 5 ccm. Weitere Verarbeitung des Filtrates siehe unten.

b) Haut. Die 300—800 mg schweren Hautstückchen entnahmen wir, ohne die Tiere zu fesseln oder zu betäuben, aus der vorher mechanisch von Haaren befreiten Rückenhaut. Die Tiere machen auffallend wenig Abwehrbewegungen, sofern man geschickt arbeitet.

Die Haut wurde in ein mit 6 ccm 5% Metaphosphorsäure gefülltes Kölbchen gebracht, nachdem sie vorher zerkleinert und auf zehntel Milligramm genau gewogen worden war. Dann kam das Kölbchen für 6—12 Stunden in die Schüttelmaschine und schließlich wurde bei Zimmertemperatur der Inhalt filtriert.

Einem Vorschlage *Finckes* folgend, klemmten wir einen Streifen Magnesiumband von 0,12 g (25 cm) des von uns verwendeten Magnesiumbandes in ein weites Reagenzglas und gossen das wasserklare Filtrat samt 0,5 ccm fuchsinschwefeliger Säure dazu. Zuerst wird stark abgekühlt, dann läßt man aus einer Bürette langsam tropfenweise 25% HCL so zutropfen, daß ein stärkeres Aufschäumen vermieden wird. Man gibt solange Salzsäure zu, bis das ganze Magnesiumband aufgelöst ist. Zweckmäßiger Weise bestimmt man zuerst im Leerversuch den Verbrauch an Salzsäure. Man sei bei der Zugabe der Salzsäure sehr vorsichtig. Ein Tropfen zuviel schwächt bei geringer Ameisensäurekonzentration die Farbe stark ab. Unmittelbar nach Vereinigung des Filtrates mit fuchsinschwefeliger Säure tritt eine nach Zusatz von Salzsäure wieder verschwindende Rotfärbung auf. (Ein roter oder rotgelber Ton.) Nach Auflösung des Magnesiumbandes tritt eine Blauviolettfärbung auf. Diese ist beweisend für die Anwesenheit von Formaldehyd. Um eine Abspaltung von Fuchsin zu vermeiden muß dauernd gekühlt werden.

Kolorimetriert wurde nach 10—24 stündlichem Stehen bei Zimmertemperatur. Wir trugen damit einer Angabe *Denigés* Rechnung, daß der Acetaldehyd manchmal anfänglich sich an der Färbung beteiligt, aber bald abblaßt, während der Formaldehyd die blauviolette Farbe über längere Zeit beibehält. Die Vergleichslösung muß das gleiche Volumen wie die Versuchslösungen haben. Die Vergleichslösungen stellt man sich am besten durch Abmessen der nötigen Mengen einer Standardlösung, die 1 mg Ammoniumformiat auf 1 ccm enthält, her. Die Vergleichslösung wird wie eine Versuchslösung behandelt.

Als Kolorimeter diente uns das Universalinstrument von Leitz nach *Bürger-Dubosque*. Es ist unbedingt darauf zu achten, daß der Farbton von Versuchs- und Vergleichslösung möglichst nahe beieinander liegen, bzw. die Differenz der Konzentrationen 25 % nicht übersteigt.

Die Kolorimetrie arbeitet nach dem *Beer*schen Gesetz: Die *Lichtabsorption* zweierLösungen ist die gleiche, wenn die Konzentration dieser Lösungen umgekehrt proportional ihrer Schichtdicke ist. Oder $C_1 : C_2$ wie $S_2 : S_1$, wenn C_1 die Konzentration der unbekannten, C_2 die der bekannten Lösung ist und S_1 und S_2 die entsprechenden Schichtdicken sind, wenn der Farbton der beiden Lösungen dem Auge gleich erscheint. C_1 ist dann definiert. Bei der Berechnung ist zu berücksichtigen, daß 1 ccm einer 1‰ Ammoniumformiatlösung (Standardlösung) 0.7143 mg Ameisensäure entspricht. Unsere Werte für den Ameisensäuregehalt der Haut sind alle auf das Trockengewicht der Haut umgerechnet. Der Wassergehalt der Kaninchenhaut schwankte zwischen 30 und 40%.

Spezifität der Reaktion. Schon *Denigés* gibt die Spezifität der Reaktion für Formaldehyd an. Wir untersuchten alle unsere Reagentien und eine Reihe weiterer Substanzen auf den Ausfall der Reaktion mit fuchsinschwefeliger Säure. Trichloressigsäure gibt eine leichte Färbung, wir konnten uns vor Zufällen von dieser Seite durch Wahl eines anderen Enteiweißungsmittels schützen.

Fehlergrenzen. Jede kolorimetrische Messung hat den Nachteil, daß subjektive und objektive Fehler der Methode nicht zu trennen sind. Vergleiche mit der *Kiesser*schen Titrationsmethode an Ammoniumformiatlösungen ergaben Schwankungen zwischen unseren und den mit der eben genannten Methode gefundenen Werten von + 5%.

Wir haben den mittleren Fehler nach der Formel:

$$MF = \pm \sqrt{\frac{\Sigma f^2}{n \cdot (n-1)}}$$

durchgerechnet. Zur Bestimmung eines Wertes sind mindestens 10 Ablesungen in verdunkeltem Raume bei gut adaptiertem Auge vorzunehmen.

ERGEBNISSE.

A) Das Verhalten der Ameisensäure im Blut.

a) Normalnüchternwert im Blut: Befunde über den Gehalt der Ameisensäure im Blut haben *Stepp* und *Zumbusch* veröffentlicht; die Werte wurden mit der *Riesser*schen Methode gewonnen. Sie fanden im Blut gesunder nüchterner Menschen einen Ameisensäurewert, der zwischen 1,12 und 8,4 mg% schwankte. Die Mittelwerte bewegen sich zwischen 2 und 5 mg% (mittlerer Wert 3,9 mg% ± 39%).

Unsere Werte stimmen mit denen der genannten Autoren gut überein (Tab. 2). Wir begnügten uns jedoch nicht mit der Bestimmung des Nüchternwertes (4,8 mg% ± 25% individuelle Schwankung), sondern führten, unseres Wissens zum ersten Male, aus den Eingangs dargelegten Gründen auch Untersuchungen nach intravenöser Belastung mit 8 g Glykose und langfristiger Beobachtung des Blutzuckers und der Ameisensäure durch.

b) Verhalten der Ameisensäure im Blut nach parenteraler Glukosebelastung bei gesunden Menschen. Mit *B. Ottenstein*[56] und *C. Moncorps* geben wir der von *Wislicky*[57] eingeführten parenteralen Glukosezufuhr vor der peroralen Belastung, wie sie *Urbach*[58, 59] anwendet, den Vorzug.

Tabelle 2

Werte von Stepp und Zumbusch im Nüchternblut gesunder Menschen	unsere Werte
H · COOH in mg%	H · COOH in mg%
1,12	5,92
1,76	4,02
2,16	5,81
2,66	9,00
3,73	2,53
4,08	6,81
4,11	6,62
5,53	3,25
6,01	3,01
8,44	1,16
Mittelwert: 3,96 mg% ± 39%	4,81 mg% ± 25%

[56] Arch. f. Derm. u. Syph. *158*, 692/1929.
[57] D. m. W. *1928*, S. 1831.
[58] — und *Sicher* Arch. f. Derm. *157*, 160/1929.
[59] Klin. Wchschft. Nr. 32, 1789/*1932*.

Wir sind uns bewußt, unphysiologischer vorgegangen zu sein, vermeiden aber Fehlerquellen, die in Motilitäts- und Sekretionsstörungen des Magen-Darmtraktus liegen können.

Wir untersuchten die Ameisensäure in den langfristigen Versuchen an hautgesunden und hautkranken Menschen nur im Blut, weil sich mehrmalige Hautentnahmen während des Versuches in der erforderlichen Menge aus äußerlichen Gründen nur schwer oder gar nicht durchführen ließen. Wir sind uns aber stets bewußt, daß damit Schlüsse aus dem Verhalten der Ameisensäure im Blut auf die Verhältnisse in der Haut nicht ohne weiteres gestattet sind. Um diesen Einwand bis zu einem gewissen Grad begegnen zu können, wurden entsprechende Tierversuche angesetzt (s. u.).

Der Blutzucker wurde nach *Hagedorn-Jensen* bestimmt. Wir verglichen am haut- und stoffwechselgesunden Menschen fortlaufend den Blutzucker mit den Ameisensäurewerten. Dabei fanden wir, daß im Blut 5 Minuten nach Injektion von Glykose die Ameisensäure stark zurückgeht, unter Mengen von 0.2 mg% absinkt, oder ganz verschwindet. 15 Minuten nach Injektion ist sie bereits wieder im Ansteigen, um 60 Minuten nach Injektion den Ausgangswert erreicht, oder um ein geringes überschritten zu haben. Nach 115 Minuten haben sich die Anfangsverhältnisse im Blut wieder hergestellt. Wir sahen schließlich, daß es zur Erkennung grober Differenzen im Kurvenablauf genügt, den 5 Minuten- und 60 Minutenwert zu bestimmen. Insgesamt wurden 13 Belastungen am hautgesunden Menschen durchgeführt (Tab. 3).

c) Verhalten der Ameisensäure im Blut des Kaninchen nach parenteraler Glukosebelastung. Im Kaninchenblut (3 ccm aus der vena margin. des Ohres) fanden wir ähnliche Verhältnisse wie im menschlichen Blut (Tab. 4). 5 Minuten nach Injektion geht der Ameisensäuregehalt des Blutes zurück, nach etwa 1 Stunde sind die ursprünglichen Verhältnisse wieder hergestellt. In zwei von vier Fällen war bei den Kaninchen die Ameisensäure 5 Minuten nach Injektion überhaupt nicht mehr nachweisbar.

d) Verhalten der Ameisensäure im Blute von Hautkranken vor und nach parenteraler Glukosebelastung. *Stepp* fand in drei Fällen von Diabetes keine Spur von Ameisensäure im Blut, bei anderen Diabetesfällen fand er die Werte stets tiefer als beim Normalen. Auch bei Nierenkranken fand er niedrigere Werte als beim Gesunden. Beziehungen zum Blutzuckernüchternwert konnten nicht festgestellt werden. Über Vorkommen der Ameisensäure im Blute bei Hautkranken fehlen Angaben.

Untersucht wurden: 6 Fälle von akutem und chronischem Ekzem, 6 Fälle von Psoriasis vulgaris, 1 Fall von Acne varioliformis s. nekroticans, 2 Fälle von Urticaria, 1 Fall von Ulcus cruris, 1 Fall von Craur. vulvae (Tab. 6, 7, 8), insgesamt 17 Fälle.

In einem Falle von Ekzem (Tab. 5) mit normalem Blutzucker und normaler Blutzuckerkurve konnten wir ein geringes Ansteigen

Tabelle 3

Ameisensäure im Blut vor und nach intravenöser Glukosebelastung. Gesunde Menschen. 8g Glukose in 20 ccm Wasser.

Prot.	n	5 min.	15 min.	60 min.	115 min.	
1	5,9 85	1,1 124	1,53 102	5,8 60	— 86	H · COCH in mg% Reduktionswert in mg%
2	4,0 60	1,49 74	2,74 —	5,2 58	4,3 59	
3	6,6 110	0,2 170	0,8 145	7,2 98	6,2 113	
4	5,81 —	2,3 —	2,9 —	5,4 —	—	
5	9,0 —	3,7 —	5,6 —	8,2 —	— —	
6	2,53 —	∅ —	1,17 —	2,85 —	2,40 —	
7	6,8 —	2,2 —	3,0 —	5,8 —	— —	
8	3,2 —	0,9	2,1 —	3,5 —	— —	
9	3,0	1,6 —	2,1 —	3,7 —	3'4 —	
10	1,1 60	∅ 98	∅ 55	2,1 63	1,6 62	

Tabelle 4

Ameisensäure im Kaninchenblut vor und nach intravenöser Glukosebelastung. Sämtliche Tiere haben 24 Stunden gehungert.

Prot.	Gewicht	Gluk.	n	5 min.	15 min.	45 min.	60 min	
13	2000 g	1,5g	1,25	1,0	3,1	—	3,3	mg% H · COCH
20	2050 g	1,5	5.0	∅	2,3	6.0	6,2	
15	3250 g	2,5	2,0	∅	2,1	2,3	4,2	
28	2800 g	2,0	13.8	6,0	11,5	—	12.4	

der Ameisensäure nach der Injektion feststellen. Im Vergleich zu den 10 Kontrollversuchen an hautgesunden Menschen, die einen Ameisensäuregehalt des Blutes von im Mittel 4,8 mg% ± 25% (individuelle Schwankung) ergaben, beträgt der Mittelwert der Blutameisensäure bei 6 Ekzemen nur 2,34 mg% ± 60% (individuelle Schwankung).

Bei Untersuchungen des Ameisensäuregehaltes vom Psoriatikerblut zeigte sich, daß im Blut der Ameisensäurewert noch weiter

Tabelle 5

Ameisensäure im Blut von Ekzemkranken vor und nach intravenöser Glukosebelatsung.

Prot.	n	5 min.	60 min.	Bemerkungen
21	3,0 74	1,5 118	4,7 81	H · COCH in mg% chron. Ekzem Reduktionswert verzögert
30a	6,0 80	2.3 115	5,7 78	univers. Ekzem
71	2,1 90	1,2 134	2,9 71	Ekzem der Kopfhaut
76	0,7 96	∅ 122	1,1 100	chron. Ekzem Blutzuckerkurve verzögert
78	1,0 82	∅ 119	1,5 60	akutes Ekzem
79	1,2 75	1,8 110	2.3 80	akutes Ekzem

mittlerer Nüchternwert: 2,34 mg% ± 60%
Erniedrigung gegenüber dem Normalnüchternwert für Ameisensäure: : 52%.

Tabelle 6

Ameisensäure im Blut von Psoriasiskranken vor und nach intravenöser Glukosebelastung (8 g).

Prot.	n	5 min.	15 min.	60 min.	Bemerkungen
91	1,0 101	0,9 123	1,0 116	1,6 103	H · COCH in mg% Reduktionswert in mg%
92	1,05 110	0,7 131	— —	1.25 110	Blutzuckerkurve verzögert!
92b	2,0 100	1,0 125	0,8 118	2.23 102	Blutzuckerkurve verzögert!
92c	1,45 90	1,01 118	1,23 110	1,67 98	Blutzuckerkurve verzögert!
93	1,75 118	1,10 160	1,00 145	1,55 124	Blutsuckerkurve verzögert!
94	1,65 95	∅ 123	— 107	1,97 101	Blutzuckerkurve verzögert!

mittlerer Nüchternwert der Ameisensäure im Blut: 1,4 mg% ± 20%
Erniedrigung gegenüber dem Normalnüchternwert für Ameisensäure : 73%.

hinter dem Durchschnittswert des Gesunden zurückbleiben kann, als es bei Ekzem der Fall ist (1,3 mg% + 20% indiv. Schwankung). In der Blutzuckerkurve fiel der gedehnte Verlauf und das Fehlen der hypoglykaemischen Phase auf.

Das Verhalten der Ameisensäure im Blute ist stets gleichsinnig. Kurz nach Injektion, innerhalb 5 Minuten sinkt der Wert ab, um nach 60 Minuten den Ausgangswert ungefähr zu erreichen.

Bei den Urticariakranken Ulcus cruris, Acne nekrot. Craur. vulv. fanden wir keine Abweichung von der Norm.

B) Verhalten der Ameisensäure in der Haut.

a) Vorkommen in menschlicher Haut: In 5 Fällen bekamen wir menschliche Haut sofort nach Operation zur Untersuchung. Leichenhaut untersuchten wir nicht, da uns die Verhältnisse durch postmortale Vorgänge sicher verändert erschienen. Wir halten das Vorkommen der Ameisensäure in normaler menschlicher Haut schon jetzt für erwiesen, wenn auch die Zahl unserer Fälle noch gering ist.

Ameisensäure in menschlicher Haut

Diagnose	Verarbeitete Menge	Absolut gef. Menge mg	Ameisensäure mg %
1. plast. Operat.	1,7520 g	0,116	6,67
2. Purpura	0,7219 g	0,117	1,63
3. plast. Operat.	2,1645 g	0,06	3,21
4. Ca. d. Schläfe	3,4703 g	Φ	
5. Ca. d. Schläfe	1,1591 g	Φ	

b) Verhalten der Ameisensäure in der Haut des Kaninchens vor und nach Glykosebelastung. Ergebnisreicher verliefen unsere Untersuchungen über den Gehalt an Ameisensäure in der Kaninchenhaut bei langfristiger Beobachtung der Werte nach Glykosebelastung.

Über die Höhe des normalen Hautzuckers gehen die Meinungen der Autoren auseinander. *W. Palmer*[60], einer der ersten Bearbeiter des Problems, fand bei Hunden, die einen Blutzucker von 100—120 mg% aufwiesen einen Gehalt der Haut an Zucker von nur 20 mg%. Spätere Untersucher fanden mit Vervollkommnung der Zuckerbestimmungsmethoden übereinstimmend höhere Werte. *O. Folin, H. Trimble* und *W. Newman*[61] fanden beim Meerschweinchen in

[60] Journ. biol. chem. *30*, 79/1917.
[61] Journ. biol. chem. *75*, 263/1927.

Tabelle 7

Ameisensäure in Kaninchenhaut vor und nach intravenöser Glukosebelastung. (1 g Glukose i. v. pro 1000 g Körpergewicht) Hautzuckerbestimmung nach *Hagedorn-Jensen*.

Die Tiere haben 24 Stunden gehungert, wenn nicht anders vermerkt.

Nr.	Prot.	n.	10 Min.	30 Min.	60 Min.	120 Min.	Bemerkungen
1	99	2.15 —	1,01 —	0,9 —	2,0 —	2,3 —	2450 g H · COCH in mg% Hautzucker in mg%
2	97	6,32 —	7,59 —	13,37 —	28,19 —	17,37 —	2940 g Normaltier
3	95	10,2 —	8,2 —	18,0 —	11,0 —	7,0 —	2400 g Normaltier
4	100	2,5 —	0,8 —	0,3 —	5,3 —	5,9 —	2450 g
5	101	2.30 —	1,06 —	0,7 —	2,1 —	3,3 —	2960 g
6	103	2,49 —	1,76 —	— —	1,3 —	2,2 —	2460 g
7	104	1,9 —	0,6 —	0,7 —	0,7 —	2,0 —	2800 g
8	108	12,0 94	9.1 179	8,2 99	7,7 66	12,9 58	2200 g
9	110	19.31 84	6,0 100	7.0 130	7,2 98	21.5 85	3000 g
10	111	12,1 118	2,1 186	11,2 121	14,7 110	11,6 110	2800 g
11	115	17,3 70	12,2 85	5,8 150	14,2 69	18.7 65	2500 g
12	116	11,3 82	4,7 120	3,6 120	8,5 88	12,5 76	2300 g
13	135	6,7 90	3,2 102	3,9 115	5,8 88	6,8 92	2260 g
14	136	3.78 78	1,5 110	1,0 125	3,2 95	3,9 72	2600 g
15	137	5,1 90	2.2 120	3,0 113	4,6 107	5,3 95	3000 g
16	138	4,28 69	2,12 85	3,18 98	4,31 63	4,19 70	2200 g
17	139	3,8 75	3,0 114	2.9 93	3,2 70	4,1 78	2500 g
18	140	4,2 82	1,0 129	2,7 117	3,2 106	4,5 83	2800 g
19	141	1,9 100	0,8 119	0,9 131	1,5 108	2,3 101	2200 g
20	142	2,1 69	0,9 92	1,3 98	1,5 83	2,2 70	2500 g
21	143	6,2 97	2,4 116	2,8 126	5,1 103	6,3 95	2050 g

der Regel 10 mg % mehr Glukose in der Haut, als im Blut. *Urbach* und *Fantl*[62] zeigten schließlich mit Hilfe der Methode von *Hagedorn-Jensen*, daß beim Menschen und der Maus der Hautzucker ungefähr die Hälfte des Blutzuckers ausmacht, dagegen bei Ratten und Meerschweinchen der Blutzuckerwert tiefer als der Hautzuckerwert liegt. Unsere Ergebnisse zeigen für den Hautzucker des Kaninchens etwas höhere Werte, als man nach *Urbach* erwarten sollte (bei 27 Kaninchen, die 24 Stunden gehungert hatten, fanden wir einen Hautzucker von 92 mg % ± 15% individuelle Schwankung).

Wir untersuchten am Kaninchen nüchtern, 10, 30, 60 und 120 Minuten nach der intravenösen Glukoseinjektion. Das Maximum der Hautzuckerkurve lag zumeist zwischen der 10. und 30. Minute nach Injektion. Das Minimum der Ameisensäure lag in dem gleichen Zeitabschnitt; nur einmal fiel es zwischen die 30. und 60. Minute. In 8 von 21 Fällen trafen höchster Reduktionswert und tiefster Ameisensäurewert zeitlich nicht zusammen. Der Ameisensäure wert fiel vor dem Maximum des Hautzuckers ab (s. Tab. 8).

C) Einfluß des Wassergehaltes der Haut.

Die Glukosebelastung stellt zweifellos auch einen Eingriff in die osmotischen Verhältnisse, bzw. in den Wasserhaushalt dar. Da hierdurch Änderungen im Ameisensäuregehalt hätten vorgetäuscht werden können, bestimmten wir in drei Fällen bei den Hautstückchen, die wir auf ihren Gehalt an Glukose und Ameisensäure untersuchten auch den Wassergehalt (Tab. 8). Wir fanden einerseits eine nur unbedeutende Schwankung im Wassergehalt der Haut und anderseits keine Beziehungen dieser Schwankungen zu jenen des Ameisensäuregehaltes.

Tabelle 8

Wassergehalt der Kaninchenhaut vor und nach intravenöser Glukoseinjektion.

Prot.	n	10 Min.	30 Min	60 Min.	120 Min.	Bemerkungen	Gew.
122	46%	47%	48%	46%	46%	1.5 Gluk. in 10 ccm Wasser	2500 g
121	34%	35%	35%	31%	33%	3,0 Gluk. in 10 ccm Wasser	2200 g
124	38%	39%	38%	37%	37%	2,5 Gluk. in 10 ccm Wasser	2000 g

[62] Biochem. Zeitschr. *196*, 471/1928.

D) Verhalten der Ameisensäure der Haut bei Ammoniumformiatzufuhr.

Schließlich studierten wir in der Haut das Verhalten der Ameisensäure unter dem Einfluß intravenöser Zufuhr von Ammoniumformiatlösungen an 3 Versuchstieren. Der Ameisensäurewert änderte sich um höchstens 5—10% des Ausgangswertes, die Zunahme übersteigt also die Fehlergrenze nur unbedeutend oder gar nicht. Der Reduktionswert der Haut und des Blutes stiegen an. Das Ammoniumformiat scheint demnach sehr schnell verbrannt zu werden. (Tab. 9).

Tabelle 9

Hautzucker beim Kaninchen vor und nach intravenöser Injektion von Ammoniumformat.

Prot.	n	10 Min.	30 Min.	60 Min.	90 Min	120 Min.	Bemerkungen	Gew.
107	82	99	89	–	72	—	200 mg in 10 H_2O	2600 g
108	81	85	140	189	—	131	1000 mg in 10 H_2O	1800 g
129	97	98	139	128	-	85	1500 mg in 10 H_2O	3000 g

Tabelle 10

Ameisensäure und Reduktionswert der Kaninchenhaut nach Insulininjektion. Auf 150 g Körpergewicht 1 IE Hoechst.

Prot.	n.	30 Min	90 Min.	120 Min.	150 Min.	Schock	Bemerkungen
120	11,6 130	8,7 90	14,9 74	17,2 84	13,3 —	— 65	2600 g, 24 Std. Hung.
122	5,1 98	5,3 98	— —	4,0 74	— 60	4,3 60	2500 g, 24 Std. Hung.
128	3,1 112	— —	4,6 62	— —	—	3,4 50	2500 g. 24 Std. Hung.
131	10,3 110	8,4 105	9,7 80	12,3 80	12,7 72	9,8 68	2600 g, 24 Std. Hung.
132	5,3 121	5,8 103	4,9 89	5,9 76	6,7 75	5,2 58	3200 g, 24 Std. Hung.

Bemerkung: Der Schock trat ein: Bei Prot. 120 nach 420 Min.
Prot. 122 „ 316 „
Prot. 128 „ 125 „
Prot. 131 „ 320 „
Prot. 132 „ 255 „

E) Verhalten der Ameisensäure in der Kaninchenhaut nach Insulininjektion.

Im Hinblick auf den annähernd umgekehrt proportionalen Verlauf der Ameisensäurekurve der Haut zu jenem der Zuckerkurve nach Glukosezufuhr lag es nahe, das gegenseitige Verhalten beider Kurven unter Insulineinfluß zu studieren.

Die Ergebnisse (Tab. 10) wechselten sehr. Innerhalb der ersten 90 Minuten beobachteten wir zweimal ein Ansteigen der Ameisensäurewerte für die Haut bis ins praekonvulsivische Stadium hinein. Im Krampfanfall selbst sahen wir ein Absinken der Werte unter den Ausgangswert. Eine Gesetzmäßigkeit im Kurvenverlauf konnten wir nicht feststellen.

F) Verhalten der Ameisensäurewerte in der Kaninchenhaut nach Adrenalin- und Insulinzufuhr.

In 3 Fällen gaben wir zur Ausschüttung der Glykogendepots in der Leber zwei Stunden vor der Insulingabe 0,1 ccm der Stammlösung 1 : 1000 Suprarenin hydrochlor. subcutan. Ein frühzeitigeres Auftreten hypoglykaemischer Symptome bei der 2 Stunden später erfolgenden Insulinzufuhr konnten wir nicht beobachten. Kurz nach Adrenalininjektion sinkt der Hautzucker etwas ab, um dann später stark anzusteigen (Tab. 11). Will man die nachfolgende hautzuckersteigernde Wirkung des Adrenalins vermeiden, so muß man

Tabelle 11

Ameisensäure, Haut und Blutzucker vor und nach Injektion von Suprarenin hydrochl. 0.1 ccm der Lösung 1 : 1000.

Prot	n.	10 Min.	30 Min.	90 Min.	120 Min.	Bemerkungen
127a	116	106	107	119	116	Hautzucker
	99	134	157	141	152	Blutzucker
	3,4	3,9	2,1	3,0	3,0	Haut H·COOH. 2260 g schweres normales Kaninchen
127b	100	80	98	110	102	2050 g, 24 Std. Hunger
	80	170	163	152	130	
	4,0	6,1	2,0	2,8	3,7	
127c	78	75	90	97	89	2500 g, 24 Std. Hunger
	68	105	127	115	118	
	—	—	—	—	—	

spätestens 10 Minuten nach seiner Applikation das Insulin gespritzt haben.

Die Ameisensäure verhält sich nach Suprarenin genau so wie nach intravenöser Gabe von Traubenzucker: 10 Minuten nach Adrenalingabe trat zuerst eine leichte Senkung des Hautzuckers bei gleichzeitigem Ansteigen des Ameisensäurewertes auf. Mit dem folgenden Steigen des Hautreduktionswertes fiel die Ameisensäure entsprechend ab. Im Blut untersuchten wir das Verhalten der Ameisensäure nach Adrenalin nicht.

G) Bildung der Ameisensäure in überlebender Kaninchenhaut.

Nach unseren Befunden über das Verhalten der Ameisensäure in Blut und Haut glaubten wir, auch Versuche über die Bildung von Ameisensäure in überlebender Haut anstellen zu sollen.

Dabei gingen wir folgendermaßen vor: Wir entnahmen den nicht gefesselten Tieren mehrere Hautstückchen im Gewichte zwischen 700 und 1000 mg auf die oben beschriebene Art, bestimmten in einem davon sofort den Gehalt an Ameisensäure und brachten die übrigen Stücke (gewogen und zerkleinert) in Kölbchen mit verschiedenen Lösungen für eine bestimmte Zeit (1—6 Stunden) in den Brutschrank (37°). Nach Ablauf der Inkubationszeit bestimmten wir auch hier die Ameisensäure.

a) Als Inkubationsflüssigkeit benützten wir eine 0,9% NaCl-Lösung, Ringerlösung, 2% Glukoselösung, 1% Glukoseringerlösung, 1% Glukose in Phosphatpufferlösung nach *Sörensen*.

Wir achteten auf etwaige Unterschiede zwischen der Inkubation in Luft und der in Stickstoff. (Bzw. im evakuierten Kölbchen.) Die Unterschiede waren aber gering (Tab. 12).

Die Haut wurde in so kleine Stücke geschnitten, daß die einzelnen Schnitte der Grenzschnittdicke *Warburgs*[63] (0,5 mm) entsprachen. Als Temperatur wählten wir 37°. Auf den Zusatz eines Antisepticums verzichteten wir, da die Haut nie länger als 6 Stunden im Thermostaten verblieb.

Unsere Tabellen (12, 13, 14, 15, 16) zeigen, daß der Anstieg in Ringerlösung und in Phosphatpufferlösungen am größten war. In Glukoseringer- und in Glukoselösung war er weniger ausgesprochen. Im allgemeinen ist nach 4 Stunden das Maximum der Ameisensäurebildung erreicht.

Die Inkubation von Haut in Phosphatpufferlösungen, die 1% Glukose enthielten, lieferten bei dem pH von 6,6 höhere Werte als bei einem pH von 7,1. Wir schließen daraus, daß die optimalen Bedingungen zur Bildung von Ameisensäure innerhalb einer gewissen pH-Breite gegeben sind.

[63] Biochem. Zeitschr. *142*, 317/1923.

Tabelle 12

Bildung von Ameisensäure in vitro. Inkubation von Kaninchenhaut in Ringerlösung + 1% Glukose. Thermostat 37.5° Ameisensäure in mg%.

Protokoll 135			Protokoll 134	
	aërob.	anaërob.	aërob	anaërob
sofort	2.5	—	4,3	—
60 Minuten	—	—	6,6	6,7
120 Minuten	4,8	4,9	7,8	7,7
180 Minuten	4,9	4,9	8,3	8,2
240 Minuten	4,9	4,9	8,4	8,5
300 Minuten	—	—	8,6	8,6
360 Minuten	—	—	8,6	8,6

Protokoll 137			Protokoll 138	
	aërob.	anaërob.	aërob.	anaërob.
sofort	2,4	—	4,5	—
120 Minuten	5,0	5,1	6,3	6,3
240 Minuten	5,1	5,2	6,4	6,5
300 Minuten	—	—	6,4	6,6

Tabelle 13

Inkubation von Kaninchenhaut in 0.9%iger NaCl-Lösung. Ameisensäure in vitro. Thermostat 37.5°.

Protokoll	sofort verarb.	2 Std. inkuhiert	Bemerkungen
59, Normal	0,00	2,11	O_2
65, 24 Stunden Hunger	2,16	7,50	N_2
61, Normal	∅	3,3	N_2
69, 48 Stunden Hunger	2,7	4,7	N_2

Tabelle 14

Bildung von Ameisensäure in vitro. Inkubation von Kaninchenhaut.

Thermostat 37.5° Ameisensäure in mg%.

Prot.	Sof.Verarb.	Ringerl.	Glukl.	Gluk. Ringer.	Intub. Zt.
85, 48 Std. Hunger	3,6	—	4,2	—	1 Std.
86, Normal	7,9	9,0	10,8	7.8	1 Std.
88, 24 Std. Hunger	2,2	4,0	2,3	3,8	1 Std.
89, Normal	2,5	11,3	4.2		2 Std
90, 24 Std. Hunger	2,5	10,2	2,9	3,8	2 Std.

Tabelle 15

Inkubation in Phosphatpuffern nach *Sörensen*.
Bildung von Ameisensäure in Kaninchenhaut in vitro.

Thermostat 37.5° Ameisensäure in mg%.

Protokoll	Sof. Verarb	Lsg. pH 6,6	pH 7,1	Inkubationszeit
90, 24 Std. Hunger	2,2	8,3	5,7	1 Stunde
97, 24 Std. Hunger	1,6	7,1	4,0	1 Stunde
98, 24 Std. Hunger	2,1	7,9	7,8	1 Stunde
99, 24 Std. Hunger	3,5	10,0	8,7	1 Stunde
102, 24 Std. Hunger	3,5	11,9	10,9	2 Stunden

Tabelle 16

Bildung von Ameisensäure in der überlebenden Kaninchenhaut bei Zugabe von Insulin in Ringerlösung.
Thermostat 37.5°. H · COOH in mg%.

Prot.	sofort.verarb.	1 Std. inkub.	2 Std. inkub.	Insulinzug.	Bemerkungen
117	4,66	7,10	8,18	0,1= 2 IE	24 Hunger
118	3,12	7,5	7,5	0,3= 6 IE	24 Hunger
123	3,25	7,88	8,0	0.5=10 IE	24 Hunger

Bildung von Ameisensäure in 0.2% Glukose enthaltender Ringerlösung.

Protokoll 131		Protokoll 131	
Sofort verarbeitet	1,25 mg%	Sofort verarbeitet	4,6 mg%
60 Minuten	6,4 mg%	60 Minuten	6,3 mg%
120 Minuten	8,5 mg%	120 Minuten	8,9 mg%
240 Minuten	8,9 mg%	240 Minuten	12,3 mg%

Zugabe von Insulin blieb ohne erkennbaren Einfluß. Versuche mit Zusatz von Adrenalin verliefen wegen der Zersetzlichkeit des Suprarenins und er dadurch bedingten Rotfärbung der Lösungen ergebnislos.

b) Hemmung der Ameisensäurebildung in überlebender Haut: Durch Zusatz von NaF versuchten wir die Glykolyse zu hemmen und verfolgten hiebei das Verhalten der Ameisensäure bei sonst gleicher Versuchsanordnung. Nur in einem anaeroben Versuch blieb der sonst regelmäßig zu beobachtende Anstieg der Ameisensäurewerte aus (Tab. 17).

Tabelle 17

Ameisensäurebildung (mg%) in Kaninchenhaut in vitro bei Anwesenheit von Natriumfluorid. Inkubation in Ringerlösung. Thermostat 37.5°.

Ringerlsg.		R. L- + 5 mg NaF.	Bemerkungen
sofort	5,2		
4 Stunden	7,7	7,2	aërob
sofort	3,2		
3 Stunden	4,7	4,0	aërob
sofort	2.13		
3 Stunden	3,92	4,2	aërob
sofort	1,6		
4 Stunden	1,8	1,5	anaërob
4 Stunden	1,5	1,4	aërob

ZUSAMMENFASSUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

A) Blut. 1. Nach paranteraler Glukosezufuhr sinkt der beim Menschen zwischen 1,16 und 9,0 mg % schwankende, im Mittel 4,8 mg % ± 25 % betragende Ameisensäurewert im Blute um durchschnittlich 50 % des Ausgangswertes ab, um nach 15 Minuten wieder anzusteigen. Nach 60 Minuten nähert sich die Kurve dem Ausgangswert, nach 15 Minuten sind die ursprünglichen Verhältnisse wieder hergestellt.

2. Der durchschnittliche Ameisensäurewert lag bei 6 Ekzemkranken mit 2,34 mg % ± 60 % um 52 % niederer als bei 10 Kontrollversuchen an nüchternen gesunden Menschen. In 6 Fällen von Psoriasis vulg. wurden ausgesprochen niedrige Werte gefunden. (Mittelwert 1.3 mg % + 20 %; 73 % Erniedrigung gegenüber 10 Kontrollversuchen an normalen Menschen.)

3. Beim Kaninchen entsprach das Verhalten der Ameisensäure im Blut nach Glukosebelastung den beim Menschen erhobenen Befunden.

B) Haut. 1. In der gesunden menschlichen Haut wurde Ameisensäure in einer Menge zwischen 1,6 und 6,6 mg % nachgewiesen. Erwähnenswert ist, daß in dem zwei Carcinomen der Schläfengegend entstammenden Material keine Ameisensäure gefunden wurde.

2. 21 Versuche am Kaninchen zeigten, daß die Ameisensäure in der Haut sich unter dem Einfluß der Glukosebelastung grundsätzlich genau so verhält wie im Blut. Zeitlich hinkt die Hautkurve etwas der Blutkurve nach. Der Nüchternwert für Ameisensäure der Kaninchenhaut wurde an 21 Tieren im Mittel zu 6,5 mg % ± 27 % (indiv. Schwankung) bestimmt.

3. Intravenöse Zufuhr von Ammoniumformiat löste keine Steigerung des Ameisensäuregehaltes der Haut aus.

4. Bei durch Insulin bedingter Hypoglykaemie konnten wir kein gesetzmäßiges Verhalten der Ameisensäurekurve in der Haut feststellen.

5. Eine Proportionalität zwischen der absoluten Höhe des *Blut-* (bzw. *Haut-*) Zuckernüchternwertes und dem Ameisensäuregehalt des Blutes oder der Haut konnte bei einmaliger Bestimmung nicht festgestellt werden. Dagegen zeigten bei langfristiger Beobachtung die Kurven ein gegenüber der kurvenmäßigen Darstellung der Blutwerte (Hautwerte) des Zuckers ein umgekehrt proportionales Verhalten.

6. In überlebender Kaninchenhaut werden geringe Mengen Ameisensäure gebildet. Das Ausmaß der Ameisensäurebildung ist weitgehend von der Inkubationsflüssigkeit abhängig. Nach 4 Stunden ist Ringerlösung das Maximum der Ameisensäurebildung erreicht. In Phosphatpufferlösungen war die Ameisensäurebildung bei dem pH von 6,6 größer als bei dem pH von 7,1. In Glukose und Glukose-Ringerlösung war die Ameisensäurebildung gegenüber den mit Phosphatpuffer- und Ringerlösung durchgeführten Versuchen geringfügiger.

II. Die Milchsäurebildung in der Haut und ihre Beziehungen zum Kohlehydratstoffwechsel.

Chemisches. Entsprechend der Formel $CH_3 \cdot CHOH \cdot C\begin{matrix}O\\OH\end{matrix}$ gibt es drei Modifikationen der Milchsäure: 1. Die von *J. v. Liebig* im Muskel entdeckte, das polarisierte Licht rechtsdrehende Fleischmilchsäure (α-oxy-propionsäure, d-Milchsäure). Neben ihr ist 2. die razemische, optisch inaktive und 3. die linksdrehende Form bedeutungslos. Im folgenden wird unter Milchsäure stets die d-Milchsäure verstanden, die allein im Organismus eine Rolle spielt.

Vorkommen: Quelle der Milchsäure sind neben den niederen Aminosäuren die *Kohlehydrate*.

Die Milchsäure wurde bald als intermediär auftretendes Spaltprodukt des KH-Abbaues erkannt. Die Fähigkeit, aus Zucker Milchsäure zu bilden, kommt wohl allen Organen zu. Mit ihrem Vorkommen in der Haut beschäftigen sich die Arbeiten von *Meleczer*, *H. Geßler*, *C. Gans*, *J. Wohlgemuth*, *Fahrig* und *Pillsbury* u. a. Ob die zur Milchsäurebildung führenden Wege in allen Organen die gleichen sind, ist noch ungewiß (*Thannhauser*). Der Gehalt der einzelnen Organe an Milchsäure ist verschieden und ist je nach den energetischen Leistungen und übergeordneten Eingriffen in das Stoffwechselgeschehen beträchtlichen Schwankungen unterworfen.

Als Mittelwert des Milchsäuregehaltes im Blut gibt *Valentin*[64] 11 mg%, *Fahrig*[65] 10 mg%, *Mendel, Engel* und *Goldscheider*[66] 14 mg% an.

Unter *pathologischen* Umständen tritt vermehrte Milchsäurebildung bei Zirkulationsstörungen (*Araki* s. bei *Valentin*), bei Sauerstoffmangel, bei krankhaft gesteigerter Muskelaktion, spastischen Kontrakturen (*Valentin*), Eklampsie (*Zweifel*[67]), Störungen in der Herzmuskelfunktion (*Jahn*[68]), bei Leberschädigung (*Isaac*[69]) auf. So fand man bei experimenteller Phosphorvergiftung die Milchsäure erhöht. Bei Ca.-Kranken kommt es nach *Schumacher* nur bei Beteiligung der Leber zu einer Steigerung der Milchsäurebildung (zit. nach Fahrig). Bei Sauerstoffentzug liefern alle normalen Organzellen Milchsäure (*Hill, Long* und *Lupton*[70], *Warburg*[71], *B. Mendel*[72]).

Beziehungen der Milchsäure zum KH-Stoffwechsel.

Ursprünglich nahm man an, daß die Spaltung des Glykogenmoleküls und weiterhin der Abbau der C_6-Ketten ähnlich wie die Gärung direkt erfolge: Glykogen — C_6-Ketten — C_3-Ketten.

Embden[73] hat festgestellt, daß im Muskelpreßsaft, der kein Glykogen enthält, eine reichliche Milchsäurebildung statthat. Zuckerzusatz verursacht dabei keine vermehrte Milchsäurebildung. *Embden* nahm eine Zwischensubstanz an, eine Zuckerphosporsäureverbindung, das *Laktacidogen*. Er konnte es als den Monophosphorsäureester der Hexose darstellen. Ob das Laktacidogen in allen Organen zur Milchsäurebildung nötig ist, wissen wir noch nicht.

Meyerhof[74] zeigte dann für die Muskulatur, daß bei völligem Sauerstoffabschluß die in der Muskulatur entstehende Milchsäure in vollkommener Äquivalenz zum geschwundenen Kohlehydrat steht (s. auch *Haarmann*[75]). Mit *S. Thannhauser* können wir uns die Milchsäurebildung aus Glykogen nach beiliegendem Schema vorstellen. Nach diesem Schema könnte die anaerobe Phase auch

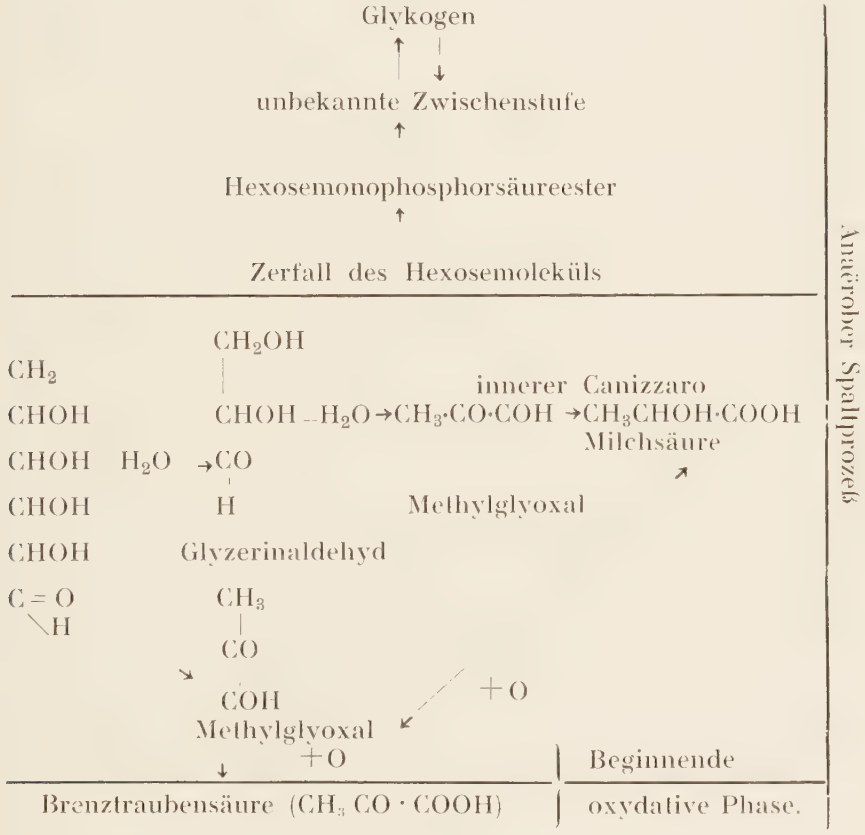
---

[64] M. m. W. *1925*. Nr. 3. a. a. O.
[65] Zeitschr. f. Krebsforschung Bd. 25, 146/1927.
[66] Klin. Wochschr. *1925*. S. 262, 542, 804.
[67] M. m. W. *1906*. S. 297.
[68] Siehe v. Romberg. Über die Dekompensation der erworbenen Herzklappenfehler. Berlin *1925*.
[69] Zeitschr. f. phys. Chem. Nr. 100. S. 1/*1917*.
[70] Proc. of the Soc. Ser. B. *96*, 438/1924.
[72] Klin. Wochenschr. 5, 829/*1926*.
[72] Klin. Wochschr. 4. 306/*1925*.
[73] S. Handb. der normalen u. path. Physiol. Teil 8. S. 1. *1925*. Berlin.
[74] Ergebn. d. Physiol. 22, 1/*1923*.
[75] Med. Klinik VII. S. 264/*1931*.

mit der Entstehung des Methylglyoxals beendigt sein. (*Wohlgemuth*[76] wies Methylglyoxal nach der Methode von *Neuberg*[76] im Hautbrei nach.) Die Umlagerung des Methylglyoxals zu Milchsäure ist nur ein Stabilisierungsvorgang.

Zusammenfassend dürfen wir mit *Thannhauser*[77] (S. 262) sagen, „daß mit großer Wahrscheinlichkeit das Methylglyoxal das wesentliche intermediäre Spaltprodukt des Glukoseabbaues darstellt. Die Milchsäure ist das im Experiment auftretende und meßbare Stabilisierungsprodukt des Methylglyoxals".

Schema der Milchsäurebildung aus Glykogen nach *S. Thannhauser* (Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München 1929, S. 260).



[76] D. m. W. *1931*. S. 1814.
[77] Lehrb. d. Stoffwechsels. München *1929*.

Quantitative Nachweismethoden. Zur quantitativen Bestimmung der Milchsäure im Blut und Gewebe sind verschiedene Methoden beschrieben worden (*Fürth-Charnaß*,[78] Friedemann, *Cotonio* und *Schaffer*,[79] *Mendel* und *Goldscheider*[80]). Wir wählten die kolorimetrische Methode von *B. Mendel* und *J. Goldscheider*, weil sie, neben ihrer Verläßlichkeit, bei Serienbestimmungen relativ wenig zeitraubend ist.

Wir behandelten das Filtrat der entnommenen 800 bis 1000 mg schweren Hautstückchen nach Enteiweissung mit 5% Metaphosphorsäure, wie es die Autoren für das Blut vorschreiben. (Reduktion der Milchsäure zu Acetaldehyd. Nachweis des letzteren mit Veratrol, kolorimetrischer Vergleich gegen eine Standardlösung.)

Neben der analytischen Bestimmung der Milchsäure wandten wir unsere Bemühungen auf die Registrierung der Milchsäurebildung. Hiezu stehen grundsätzlich drei Wege zur Verfügung: Einmal kann man den in der Zeiteinheit verschwundenen Zucker messen und daraus die gebildete Milchsäure bestimmen. Zweitens kann man die Milchsäure in Intervallen im Hautbrei selbst quantitativ untersuchen. Schließlich aber kann man mit der von *Warburg* eingeführten Methodik die aufgetretene Extrakohlensäure, die aus dem Bikarbonat der Ringerlösung durch die Milchsäure eines Gewebeschnittes ausgetrieben wird, volumetrisch bestimmen. Die Milchsäure entsteht, wie oben dargelegt wurde, durch die Spaltung der Hexosen. Die Zellen werden bei der *Warburg*schen Versuchsanordnung weder aus ihrem engeren Verband gelöst, noch in ihrer Struktur verändert.

Wir benützten einen in der Klinik selbst gebauten Apparat, mit eigens klein konstruierten Trögen (vG = 7—8 ccm).

Wir enthalten uns hier einer Darstellung der Berechnung auf Grund der volumetrischen Methode und erinnern nur an das Prinzip: Entsteht oder verschwindet in einem konstanten Gasraum ein Gas, so ändert sich der ursprüngliche Gasdruck p_0.

Die Änderung des Druckes ist proportional der Änderung der Gasmassen, d.h. die Menge des entstandenen oder verschwundenen Gases ist bekannt, wenn v_0 und p_0 bekannt sind. Wir erinnern an die Bedeutung der daraus abgeleiteten Gefäßkonstante K; an den Quotienten $Q \frac{CO_2}{N_2} = \frac{\text{cmm Extrakohlensäure}}{\text{mg Gewebe} \times \text{Stunde}}$; der das Maß der Glykolyse darstellt. (1 cmm Extrakohlensäure ist äquivalent 0.004 mg Milchsäure.) Im übrigen sei auf die eingehende wiederholt von *O. Warburg*[81] gegebene Darstellung verwiesen.

[78] Zeitschr. f. phys. Chem. *179*, 1/1928 (Lehnartz).
[79] J. of biol. chem. *82*, 23/1929.
[80] Biochem. Zeitschr. *164*, 163/1924.
[81] Biochem. Zeitschr. *142*, 317/1923 u. *152*, 51/1924.

Anfänglich versuchten wir, auch im Blut von Hautkranken die Milchsäure zu bestimmen (ähnlich wie wir das mit der Ameisensäure getan hatten). Wir kamen jedoch bald davon ab, da andere als die Einflüsse der Dermatosen uns vor große Schwierigkeiten hätten stellen können (s. o.).

Vorkommen der Milchsäure in der Haut: *Pillsbury*, der die Milchsäurebildung der Haut mit quantitativen chemischen Methoden untersuchte, gab als erster deutliche Schwankungen der Hautmilchsäure bei Kaninchen an, die auf den Glukosegehalt der betreffenden Hautstücke zu beruhen scheinen. Der Milchsäuregehalt der Haut beim hungernden Kaninchen ist niedriger, als der beim gut genährten. Er fand 70 bis 138 mg% beim gut genährten, 42 bis 61 mg% beim Hungertier. Langfristige Belastungen machte er nicht.

Ebenso stellte er eine Abhängigkeit der Milchsäureproduktion vom jeweiligen Glukosegehalt der Haut fest. Gut genährte Tiere oder Tiere, denen Glukose injiziert wurde, wiesen in ihrer überlebenden Haut eine größere Milchsäureproduktion als die Hungertiere auf. Seine an die eingangs erwähnten Auffassungen von *Kaposi*, *Bloch* und *Jadassohn* anknüpfenden Schlußfolgerungen scheinen uns aber noch verfrüht, weil die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse über das Vorkommen von Milchsäure in pathologisch veränderter Haut m.E. noch eine zu wenig gesicherte Diskussionsbasis darstellen.

Ein Durchschnitt aus 17 Nüchternwerten von Kaninchen nach vierundzwanzigstündigem Hungern ergab für die Haut bei unseren Versuchen einen mittleren Wert von 67,6 mg% ± 30% indiv. Schwankung.

Wir belasteten 16 Versuchstiere mit 0,5 g Glukose auf 1000 g Körpergewicht (Tab. 18).

Ergebnisse

a) Verhalten der Milchsäure in der Kaninchenhaut nach Glukosebelastung.

In 8 von 16 Fällen sahen wir nach intravenöser Glukoseinjektion ein Ansteigen der Milchsäure (bis maximal 17% des Ausgangswertes), achtmal ein Absinken (bis maximal 29% des Ausgangswertes) (Tab. 18). Das Ansteigen der Milchsäure erfolgte zwischen der 10. und 30. Minute, doch lag das Maximum des Anstieges mehr bei 30 Minuten. Nach 60 Minuten war ein Rückgang eingetreten, nach 120 Minuten hatten sich die Ausgangsverhältnisse wieder hergestellt. In den acht Fällen, in denen die Milchsäure abfiel, war nach einer Stunde in allen Fällen der Ausgangswert nicht wieder erreicht. Hier trafen in vier Fällen das Maximum der Hautzuckerkurve mit dem Minimum der Milchsäurekurve nicht zusammen.

Tabelle 18

Milchsäure in der Kaninchenhaut vor und nach intravenöser Injektion. 0,3 g Glukose auf 1000 g Körpergewicht.

Milchsäurebestimmung nach *Mendel-Goldscheider*.
Hautzucker nach *Hagedorn-Jensen*.

Prot.	n	10Min.	30Min.	60Min.	120 Min.	Bemerkungen
M 2	35,4	38,7	41,1	32,5	34,8	Milchsäure in mg%
2060 g		+ 9%	+11%	− 8%	−2%	Prozent Anstieg der M. S.
	112	112	178	100	115	Hautreduktionswert
						24 Stunden Hunger
M 3	62,1	69,0	65,8	62,9	62,4	
3500 g		+11%	+10%	+1,2%	+0,4%	
	102	118	129	97	108	24 Stunden Hunger
M 4	109	101	103	103	104	
4800 g		− 7%	− 6%	−6%	− 4%	
	78	105	118	89	76	24 Stunden Hunger
M 5	45,3	51,2	54,6	49,7	49,8	
2000 g		+11%	+12%	+10%	+11%	
	110	131	127	106	114	24 Stunden Hunger
M 6	81,7	75,3	72,4	69,4	71,7	
3600 g		-7,9%	−11%	−15%	−12%	
	—	—	—	—	—	24 Stunden Hunger
M 7	93,6	85,2	82,9	89,1	89,3	
3650 g		−27%	−29%	−24%	−24%	
	100	140	168	110	104	24 Stunden Hunger
M 8	104	115	131	118	112	
4000 g		+10%	+13%	+10%	+10%	
	119	132	120	111	121	24 Stunden Hunger
M 9	96	90	91	98	103	
2550 g		− 7%	− 6%	+ 2%	+ 9%	
	69	147	118	81	72	24 Stunden Hunger
M 10	31	25	37	34	33	
3400 g		-18%	+12%	+11%	+ 5%	
	100	131	153	99	105	24 Stunden Hunger
M 11	42,4	46,9	49,3	41,9	40,0	
3800 g		+11%	+17%	− 2%	−3%	
	80	115	121	91	79	24 Stunden Hunger
M 12	31	34	—	—	46	
2100 g	—	—	—	—	—	
	—	—	—	—	—	24 Stunden Hunger
M 13	41	—	53	—	58	
1800 g	—		—	—	—	
	—	—	—	—	—	24 Stunden Hunger
M 23	112	91	—	85	—	
2700 g			—	—	—	
			—	—	—	
M 25	109	110	118	128	—	
2000 g			—	—	—	
				—		

Tabelle 19

Milchsäure in der Kaninchenhaut vor und nach subkutaner Injektion von Insulin. 1 IE Hoechst auf 100 g Körpergewicht.

Prot.	n	30Min.	60Min.	120 Min.	Schock	Bemerkungen
M 14	36	42	43	45	32	Milchsäure in mg%
3000 g		+15%	+20%	+24%	− 9%	prozent. Anstieg der M. S.
	—	—	—	—	—	Hautreduktionswert
M 17	80	70	66	69	71	
2800 g		−13%	−15%	−14%	−12%	
	—	—	—	—	—	24 Stunden Hunger
M 18	32	38	41	41	31	
2400 g		+20%	+29%	+29%	− 4%	
	111	78	75	62	58	24 Stunden Hunger
M 19	51	58	64	59	50	
2050 g		+14%	−24%	+15%	− 3%	
	100	91	85	80	51	24 Stunden Hunger
M 20	75,4	68,0	60,4	66,7	62,9	
3600 g		−10%	− 20%	−12%	−17%	
	—	—	—	—	—	24 Stunden Hunger
M 22	101	91	85	82	83	
3000 g		−10%	−15%	−18%	−17%	
	97	99	110	71	63	24 Stunden Hunger
M 24	29	30	34	37	30	
3000 g		+ 3%	+17%	+27%	+ 3%	
	130	96	74	61	54	24 Stunden Hunger

b) Verhalten der Milchsäure in der Kaninchenhaut nach Insulinzufuhr.

Nach Insulininjektion sahen wir bei einer Serie von 7 Hungertieren (24 Stunden), denen pro 100 g Gewicht eine IE Hoechst subcutan injiziert wurde, viermal ein Ansteigen im praeconvulsiven Stadium mit Absteigen im Schock. Dreimal beobachteten wir das Absinken der Milchsäurewerte von Beginn der Injektion an (Tab. 19).

Kuhn und *Baur*[82] fanden im Blut der mit Insulin belasteten Ziege nach 120 Minuten ein stärkeres Ansteigen und schließlich ebenfalls Absinken im Schock. Wir sehen, daß sich die Milchsäure in der Haut ebenfalls so verhalten kann (s. Diskussion). Wir fanden in unseren Fällen ein Ansteigen der Milchsäure im praeconvulsiven Stadium bis auf 29% über den Ausgangswert, im Schock fanden wir eine Erniedrigung bis um 17% des Ausgangswertes.

c) Die Untersuchung der anaeroben Hautglykolyse (Milchsäurebildung in der Haut).

Versuchsanordnung: Wir benutzten zu diesen Untersuchungen, im Gegensatz zu den bisher mitgeteilten, nur *Epidermis*. Bei der Untersuchung der Hautglykolyse gingen wir so vor.

[82] Zeitschr. f. phys. Chem. *141*, 68/1924. Klin. Wochschr. *1924*. S. 2248.

daß wir nüchtern, 10 Minuten und 25 bis 30 Minuten nach der Injektion von Glukose bzw. Insulin Epidermis entnahmen. Dabei schnitten wir die Epidermis beim Menschen aus dem äußeren oberen Quadranten der Nates, beim Kaninchen aus der sorgfältig mechanisch enthaarten Rückenhaut. Wir benützten dazu ein mit Ringerlösung befeuchtetes *Thierschmesser*. Es gelingt dann mit einiger Übung leicht, Schnitte zu erzielen, die einerseits innerhalb der von *Warburg* geforderten Grenzschnittdicke für überlebendes Gewebe liegen (0.5 mm) und andererseits fast ausschließlich Epidermis enthielten. Letzteres dürfen wir mit Hinblick auf das Ergebnis zahlreicher histologischer Untersuchungen behaupten. Makroskopisch hat man bei der Entnahme an dem Verhalten der geringfügig, siebförmigen Kapillarblutung einen Anhalt, ob man in der richtigen Schicht schneidet.

Bei Mäusen gelang die Entnahme mittels Thierschmesser nicht. Hier ist es unmöglich, aus freier Hand Schnitte zu erhalten, die ausschließlich Epidermis treffen. Wir verfuhren hier so, daß wir dem fixierten Tier ein Stück Bauchhaut entnahmen, diese in ihre Ringerlösung brachten und mit einem scharfen Messerchen das subcutane Fettgewebe unter Ringerlösung zu entfernen versuchten. Daher nehmen wir unsere Werte für weiße Mäuse nicht als absolute Werte der Glykolyse für Epidermis, sondern nur zum Vergleich untereinander. Man könnte hier eher von der Glykolyse der Gesamthaut sprechen. Nach der Entnahme der Epidermis bzw. Haut verfuhren wir genau nach *Warburgs* Vorschriften für andere Gewebe.

1. Anaerobe Hautglykolyse beim Kaninchen (Tab. 20).

Ergebnisse: Die anaerobe Glykolyse der Kaninchenepidermis schwankt in weiten Grenzen. Bei 25 nüchternen Tieren (24 Stunden Hunger) fanden wir Werte zwischen -0.24 und -30.2 für $Q_{N_2}^{CO_2}$. Der mittlere Wert betrug $5.96 \pm 25\,\%$. Wir glauben nicht fehl zu gehen, wenn wir diese großen Schwankungen auf die verschiedene Schnittdicke beziehen. Diese blieb zwar immer innerhalb der geforderten Größe von 0.5 mm und innerhalb der meisten Versuche gleich groß. Weiterhin konnten wir feststellen, daß auch die Epidermis bei den einzelnen Individuen verschieden dick ist.

Anaerobe Glykolyse der Kaninchenhaut vor und nach Glukosebelastung.

Die Tabelle 20 zeigt, daß die Reaktionsweise der Epidermis nach Glukosebelastung, wie schon *Moncorps* und *Künzel*[83] mitgeteilt

[83] Dissertation München *1931*.

Tabelle 20

Anaerobe Glykolyse der Kaninchenepidemis vor und nach Glukosebelastung. 1.0 g Glukose intravenös pro 1000 g Körpergewicht.

Bestimmung der Glykolyse nach *Warburg*.

Prot.	Schnittgew. mg	M. D. mm	QCO_2 N_2	Milchsäure	Zeit der Hautentnahme	Bemerkungen
160	3,8; 9,0	0,2	10,38	0,0415	—	3200 g Normal
178	5,7; 6,2	0,1	6,2	0,024	—	3020 g 24 Stunden Hunger
174	12,5; 13,7	0,2	20,2	0,0808	—	3000 g Normal
174b	8,9; 10,3	0,4	15,3	0,0612	—	2500 g Normal
174c	10,1; 0,8	0,3	30,2	0,2208	—	2800 g Normal
196	8,4; 8.2	0,2	5,53	0,0221	—	3200 g 24 Stunden Hunger
185	7,4; 4,5	0,2	1.20	0,0048	—	2200 g 24 Stunden Hunger
195	13,4; 12,0	0.3	1,18	0.0047	—	2000 g 24 Stunden Hunger
	Sämtliche Tiere haben 24 Stunden gehungert.					
158	14,5; 12,2	0,4	0.24	0,0098	vor	3200 g
	7,8; 10,1	0,3	6,10	0,0240	30 Min. n. Injekt.	
163	7,4; 12,3	0,3	1.54	0,0061	vor	1900 g
	15,4; 10,6	0.3	9,90	0,0396	10 Min. n. Injekt.	
167	6,8; 8.8	0,1	1,27	0,0050	vor	2200 g
	8,2: 7,6	0,1	2,60	0,0104	10 Min. n. Injekt.	
	9,0; 7.4	0,1	2,60	0,0104	30 Min. n. Injekt.	
170	5,9; 12,8	0,2	8 54	0,0342	vor	2900 g
	10,2; 12,4	0,2	0,80	0,0032	10 Min. n. Injekt	
	13,2; 10,2	0,2	8,20	0,0328	30 Min. n. Injekt.	
173	8,6; 13,0	0.3	2,54	0,0102	vor	2850 g
	17,0, 9,6	0,2	1,06	0,0042	10 Min. n. Injekt.	
	4,2; 2,9	0,2	1.73	0,0069	30 Min. n. Injekt.	
175	4.4; 6,8	0,2	3,66	0,0146	vor	2800 g
	6,0; 5,6	0.2	0,26	0,0010	15 Min. n. Injekt.	
	32.8: 8,1	0,2	5.24	0,0209	45 Min. n. Injekt.	48 Stunden Hunger
174	4,3; 5,2	0,4	3.80	0,0152	vor	3000 g
	5,1; 3,8	0,4	2,65	0,0106	10 Min. n. Injekt.	
	13,4; 20,1	0,4	1,00	0,004	30 Min. n. Injekt.	60 Stunden Hunger
188	11,2; 12,8	0,3	0,60	0,0024	vor	3600 g
	13,8; 13,8	0,3	3,02	0,0120	30 Min. n. Injekt.	
189	3,4; 6,6	0,3	13,36	0,0542	vor	3200 g
	6,6; 5,8	0,3	3,63	0,0145	10 Min. n. Injekt.	
	6,9; 6,5	0,3	4,50	0,0180	30 Min. n. Injekt.	
193	13,4; 12,0	0,2	1,18	0,0047	vor	3050 g
	11,2; 6,9	0,2	1,00	0,0040	10 Min. n. Injekt.	

haben, nicht gleichartig verläuft. Da aber in der erwähnten Arbeit die Hautentnahme erst bis 90 Minuten nach der Injektion erfolgte, dürfte die Hauptwirkung des Injektionsstoßes in bezug auf die Haut zum Teil schon abgeklungen sein. War der Nüchternwert bei unseren Tieren nieder, etwa unter einem Q von 3, so erfolgte nach Glukoseinjektion eine Erhöhung der Glykolyse in der Epidermis. War der Nüchternwert hoch ($Q\frac{CO_2}{N_2}$ = 8 oder noch mehr), so war die Glykolyse 10 Minuten nach Injektion gewöhnlich abgefallen. Nach 30 Minuten war meist ein höherer als der Ausgangswert erreicht. Einmal unter 10 Fällen sahen wir einen Ausgleich der Glykolyse auf neuem Niveau. Der Wert zwischen der 10. und 30. hatte sich nicht mehr geändert.

Insgesamt hatten wir nach Glykosebelastung 10 Tiere untersucht. Davon hatten sieben 24, eines 48 und eines 60 Stunden gehungert. Ein Tier war ohne vorheriges Hungern zum Versuch herangezogen worden. Einen Unterschied in den Werten konnten wir jedoch nicht auf die verschiedene Vorbehandlung der Tiere beziehen.

Die anaerobe Glykolyse der Kaninchenepidermis vor und nach Insulininjektion (Tab. 21).

Tabelle 21

Anaerobe Glykolyse der Kaninchenepidermis vor und nach der Injektion von Insulin.
1 IE Hoechst auf 150 g Körpergewicht

Prot.	Schnittgew. mg	M. D. mm	$Q\frac{CO_2}{N_2}$	Entnahme	Bemerkungen
171	5,9; 12,8	0,2	8,54	nüchtern	2900 g, 24 Stunden Hunger
	6,2; 15,4	0,2	1,31	1. Schock	240 Minuten nach Injektion
	7,2; 7,8	0,2	4,19	2. Schock	35 Minuten später
176	4,4; 6,8	0,2	3,66	nüchtern	3400 g, 24 Stunden Hunger
	6,2; 5,6	0,2	2,93	1. Schock	260 Minuten nach Injektion
	7,1; 12,7	0,2	1,63	2. Schock	300 Minuten nach Injektion
186	12,4; 10,3	0,2	2,80	nüchtern	3200 g, 24 Stunden Hunger
	10,7; 11,9	0,2	3,86	1. Schock	300 Minuten nach Injektion
	10,0; 9,1	0,2	5,18	2. Schock	325 Minuten nach Injektion
187	17,0; 17,1	0,3	0,75	nüchtern	2200 g, 24 Stunden Hunger
	20,6; 13,4	0,2	1,52	1. Schock	210 Minuten nach Injektion
185	7,4; 4,6	0,2	1,20	nüchtern	3200 g, 24 Stunden Hunger
	5,4; 7,8	0,2	1,65	1. Schock	180 Minuten nach Injektion
	6,7; 4,6	0,2	0,51	2. Schock	205 Minuten nach Injektion
190	12,2; 10,8	0,2	3,82	nüchtern	4500 g, 24 Stunden Hunger
	10,0; 13,6	0,2	0,36	1. Schock	215 Minuten nach Injektion
195	13,4; 12,0	0,5	1,18	nüchtern	3000 g, 24 Stunden Hunger
	7,2; 5,8	0,4	2,42	1. Schock	360 Minuten nach Injektion
	11,4; 13,8	0,3	0,11		420 Minuten nach Injektion tot

Wir spritzten eine IE Hoechst pro 150 g Körpergewicht. Insgesamt wurden 7 Kaninchen, die sämtlich 24 Stunden gehungert hatten, untersucht.

Die Entnahme der Epidermis erfolgte nüchtern, während des ersten und nach dem zweiten Schock. In 3 von 7 Fällen trat eine Erhöhung der Glykolyse nach dem ersten Schock ein. In einem Fall war 7 Stunden nach Injektion der Tod eingetreten. Die Glykolyse, die vorher gegenüber dem Ausgansgwert gesteigert gewesen war, war dabei von $Q \frac{CO_2}{N_2} = 2{,}42$ auf $Q \frac{CO_2}{N_2} = 0.11$ gesunken.

In weiteren Versuchen ließen wir das Gewebe unter toxischen Dosen von Insulin an Glykogen und Zucker soweit wie möglich verarmen (s. u.). Aus ökonomischen Gründen wählten wir für diese Versuche weiße Mäuse, bei denen wir zuerst die Normalwerte bestimmten (Tab. 22).

Bestimmung der anaeroben Glykolyse der Mäusehaut: In 7 Vorversuchen erhielten wir einen durchschnittlichen Wert für $Q \frac{CO_2}{N_2} = 3{,}68$. Bei 14 Tieren, deren Gewebe durch eine Dosis von 0.5 IE Hoechst pro 10 g Körpergewicht an Glykogen verarmt worden war, fanden wir nur einen durchschnittlichen Wert von 2,80 cmm Extrakohlensäure pro mg Haut und Stunde (Tab. 23). Diese Tiere wurden vor der Hautentnahme durch einen Schlag auf den Kopf getötet. Um die Senkung der anaeroben Glykolyse der Haut durch Insulin auch für das einzelne Tier zeigen zu können, entnahmen wir dem lebenden Tier Rückenhaut, injizierten pro 10 g Körpergewicht 2 IE Insulin, und entnahmen kurz nach dem Insulintod wieder Haut. Der Tod der Tiere läßt sich infolge ihrer Reflexlosigkeit nur schwer exakt feststellen. Die 7 Mäuse, die wir auf diese Weise untersuchten (Tab. 24) wiesen einen Durchschnittswert von $Q \frac{CO_2}{N_2} = 2{,}66$ auf. Nach dem Insulintod hatte die Haut noch ein durchschnittliches $Q \frac{CO_2}{N_2} = 0.71$.

Der Grad des Abfalls hängt anscheinend vom ursprünglichen Glykogengehalt der Haut ab und ist verschieden stark. Der Abfall der Glykolyse trat aber ausnahmslos auf (s. u.).

II. Verhalten der anaeroben Glykolyse der menschlichen Epidermis.

Am Menschen erstrecken sich unsere Erfahrungen vorzüglich über 12 Fälle von Psoriasis vulgaris und 6 Fälle von Ekzem und nur 2 Hautgesunde (Tab. 25).

Über die veränderte Atmung und Glykolyse sichtbar kranker Haut wissen wir seit den Untersuchungen von *H. Geßler*[84] und *O.*

[84] Arch. f. exp. Path. *91*, 367/1921.

Tabelle 22

Anaerobe Glykolyse der Mäusehaut. Thermostat 37.0°

5% CO_2 in N_2. $C_{NaHCO_3} = 2{,}5 \cdot 10^{-2}$. 0.2% Glukose. pH = 7.6.

Prot.	Schnittgew. mg	M. D. mm	$\frac{QCO_2}{N_2}$	Milchsäure	Zeit der Hautentnahme	Bemerkungen
179	5,2; 7,1	0,2	0,79	0,0031	sofort nach Tötung	25 g Körpergewicht
182a	12,0; 18,3	0,2	2,04	0,0084	sofort nach Tötung	23 g Körpergewicht
184a	4,9; 14,6	0 3	7,11	0,0284	sofort nach Tötung	25 g Körpergewicht
198 a	9,6; 11,0	0,2	2,26	0,0090	sofort nach Tötung	23 g Körpergewicht
b	8,8; 9,2	0,2	2.80	0,0112	sofort nach Tötung	24 g Körpergewicht
c	6,3; 5,0	0,2	0,80	0,0032	sofort nach Tötung	21 g Körpergewicht
d	5,8; 5,8	0,1	10,2	0,0408	sofort nach Tötung	23 g Körpergewicht

Tabelle 23

Anaerobe Glykolyse der Mäusehaut nach subkutaner Injektion von Insulin. 0.5 IE Hoechst pro 10 g Körpergewicht.

Prot.	Schnittgew.	M. D.	$\frac{QCO_2}{N_2}$	Milchsäure	Zeit der Hautentnahme	Bemerkungen
179b	8,6; 9,0	0,2	0,89	0,0035	Tötung n. I. Schock	25 g Körpergewicht
182c	10,4; 6,5	0,35	4,35	0,0174	Tötung n. I. Schock	16 g Körpergewicht
183c	11,4; 12,6	0,4	2,37	0,0094	Tötung n. I. Schock	22 g Körpergewicht
186a	4,3; 8,5	0,2	7,92	0,0316	Tötung n. I. Schock	20 g Körpergewicht
b	7,4; 7,8	0,2	1,35	0,0054	Tötung n. I. Schock	21 g Körpergewicht
c	14,9; 11,0	0,13	3,47	0,0138	Tötung n. I. Sckock	20 g Körpergewicht
184b	8,2; 10,2	0,2	3,01	0,0120	Tötung n. I. Schock	24 g Körpergewicht
190a	9,0; 10,2	0,5	3,64	0,0145	Tötung n. I. Schock	22 g Körpergewicht
b	11,4; 7,0	0,3	6,07	0,0242	Tötung n. I. Schock	21 g Körpergewicht
c	4,1; 11,6	0,3	0,01	0,0004		
199a	15,2; 13,1	0,3	0,76	0,0030	sof. n. d. Tod. der 12-15 Std. n. Injekt. eintrat	23 g Körpergewicht
b	6,9; 4,4	0,3	2,91	0,0116		25 g Körpergewicht
c	18,0; 12,3	0,2	0,72	0,0028		25 g Körpergewicht
d	7,1; 4,6	0,1	1,88	0,0075		22 g Körpergewicht

Gans.[85] Besonders *Gans*, der ebenso wie *Geßler* die voluminetrische Methode zur Messung der Atmung benützte, zeigte, daß die Hautatmung in erster Linie vom Zustande der Epidermis abhängt. Dementsprechend fand er sehr gesteigerte Hautatmung bei Dermatitis (bis 50%) und bei frischer Psoriasis (bis 400% gegen die Norm gesteigert). *Melczer*[86] fand mit der *Lipschitz*schen Nitromethode eine Steigerung der Hautatmung im tuberkulösen Hautgewebe.

[85] D. m. W. *1923*. Nr. 16.
[86] Derm. Zeitschr. *49*, 160/1927.

Schließlich haben *Wohlgemuth* und *Klopstock* in der schon öfter zit. Arbeit die Glykolyse der menschlichen Haut untersucht. Sie fanden für überlebende, bei Operationen gewonnene Epidermis einen durchschnittlichen Wert für $Q\frac{CO_2}{N_2} = 6{,}0$.

Wir entnahmen die Epidermis in der geschilderten Weise am nüchternen, ruhenden Patienten.

Von einer Untersuchung krankhaft veränderter Haut sahen wir, nachdem die grundlegenden Arbeiten von *Geßler, Gans, Melczer* vorliegen, mit Hinsicht auf den von uns bearbeiteten Fragenkomplex vorerst ab, da ja im Begriffe der Entzündung bereits eine Stoffwechselsteigerung eingeschlossen ist und damit eine Beurteilung des Ergebnisses wesentlich erschwert wird.

Untersuchung der anaeroben Glykolyse in der scheinbar gesunden Epidermis hautkranker Menschen vor und nach Glukosebelastung.

Aussichtsvoller, etwaige Störungen im KH-Stoffwechsel der Haut zu erfassen, schien uns daher der Weg, an unbehandelten Kranken die scheinbar von der Dermatose nicht ergriffene Epidermis zu untersuchen.

Ergebnisse: 1. Hautgesunde (Tab. 25). Wir konnten nur in einem Falle eine Belastung ausführen. Dabei war $Q\frac{CO_2}{N_2}$ nach Injektion von 8 g Glukose von 7,25 auf 6.0 gesunken. Nach 30 Minuten war der Wert weiterhin unverändert geblieben.

Tabelle 24

Anaerobe Glykolyse der Mäusehaut vor und nach Injektion von Insulin. 2 IE Hoechst pro 10 g Körpergewicht.

Prot.	Schnittgew.	M. D.	$\frac{QCO_2}{N_2}$	Milchsäure	Bemerkungen
200a	5,7; 5,0	0,4	2,94	0,0117	22 g, vor Injektion
	5.6; 4,0	0,4	1,78	0,0071	tot nach 12 Stunden
200b	7,2; 3,8	0,3	4,27	0,0170	25 g, vor Injektion
	11,6; 12.1	0,3	1,03	0,0041	tot nach 14 Stunden
200c	7,7; 4,4	0,2	0,82	0,0032	24 g, vor Injektion
	10,6; 8,8	0,4	0,28	0,0011	tot nach 12 Stunden
200d	6,3; 2,7	0,2	1,66	0,0066	19 g, vor Injektion
	6,3; 4,8	0,3	0,19	0,0007	tot nach 15 Stunden
204a	4,4; 3,8	0,2	3,27	0,0131	18 g, vor Injektion
	4,7; 3,9	0,2	0,89	0,0035	tot nach 8 Stunden
204b	5,4; 5,6	0,2	3,83	0,0153	24 g, vor Injektion
	6,3; 2,4	0,2	0,57	0,0022	tot nach 17 Stunden
204c	9,1; 8,1	0,2	2,0	0,0080	20 g, vor Injektion
	2,3; 7,5	0,2	0,23	0,0009	tot nach 15 Stunden

Tabelle 25

Anaerobe Glykolyse nach *Warburg*. Menschliche Epidermis.

Versuchsdauer 1 Stunde. Thermostat 37 °C. $C_{NaHCO} = 2.5 \cdot 10^{-2}$.

5% CO_2 in N_2. 0.2% Glukose, pH 7,6.

Prot.	Schnittgew. in mg	M. D in mm	$C\frac{CN_1}{N_2}$ in mg	Milchsäure	Hautentnahme	Bemerkungen
160	7,7; 9,8	0,3	10,3	0,0412	nüchtern	Selbstversuch
209	2,4; 2,9	0,15	7,25	0,0290	nüchtern,	Hautgew. weib.
	2,4; 2,5	0,15	6,01	0,0240	10 Min. n. Inj. v. 8g Gluk.	
	6,0; 6,1	0,15	6,06	0,0242	25 Min. n. Inj. v. 8g Gluk.	
172	4,6; 5,0	0,2	10,64	0,0426	nüchtern, Psor. vulg.	unbekannt
	3,5; 4,5	0,2	7,14	0,0285	25 Min. n. Inj. v. 8g Gluk.	
197	7,4; 4,9	0,1	4,28	0,0171	nüchtern, Psor. vulg.	weiblich
	5,0; 6,0	0,1	5,30	0,0212	10 Min. nach Injektion	
	4,0; 4,6	0,1	4,25	0,0170	30 Min. nach Injektion	
201	5,2; 2,2	0,1	5,22	0,0208	nüchtern, Psor. vulg.	weiblich
	2,1; 2,0	0,1	3,56	0,0142	10 Min. nach Injektion	
	2,1; 1,9	0,1	0,42	0,0017	30 Min. nach Injektion	
208	1,9; 1,8	0,1	7,25	0,0299	nüchtern, Psor. vulg.	weiblich
	3,4; 3,1	0,1	6,01	0,0240	10 Min. nach Injektion	
	1,4; 2,1	0,1	6,06	0,0242	25 Min. nach Injektion	
210	2,4; 4,0	0,2	8,07	0,0323	nüchtern, Psor. vulg.	weiblich
	3,4; 3,8	0,2	9,51	0,0380	10 Min. nach Injektion	
	3,6; 2,9	0,2	5,54	0,0222	25 Min. nach Injektion	
214	2,0; 2,0	0,2	11,29	0,0452	nüchtern, Psor. vulg.	weiblich
	2,8; 1,4	0,2	5,76	0,0230	10 Min. nach Injektion	
	3,0; 2,5	0,2	7,36	0,0294	25 Min. nach Injektion	
211	2,7; 3,2	0,2	4,34	0,0177	[illegible]	
	2,4; 2,7	0,2	5,1	0,0204	10 Min. nach Injektion	
	1,6; 2,7	0,2	3,45	0,0185	25 Min. nach Injektion	
212	1,6; 3,0	0,1	2,65	0,0106	nüchtern, univ. Ekzem	
	2,4; 2,6	0,1	3,25	1,0130	10 Min. nach Injektion	
	2,0; 2,1	0,1	1,60	0,0064	25 Min. nach Injektion	
213	2,9; 1,8	0,1	4,75	0,0190	nüchtern, Lidekzem	
	1,4; 2,9	0,1	6,53	0,0261	10 Min. nach Injektion	
	2,2; 1,5	0,1	5,05	0,0202	25 Min. nach Injektion	
215	4,3; 2,7	0,1	3,25	0,0130	nüchtern, Bäckerekzem	
	5,2; 3,8	0,2	2,78	0,0111	10 Min. nach Injektion	
	2,8; 1,3	0,2	1,82	0,0073	25 Min. nach Injektion	
216	5,0; 3,6	0,2	1,81	0,0072	nüchtern, urticar. Ekzanthem	
	1,7; 3,0	0,1	5,0	0,0200	10 Min. nach Injektion	
	6,9; 3,5	0,2	2,2	0,0088	25 Min. nach Injektion	
217	5,4; 4,6	0,1	3,59	0,0144	nüchtern. Ekzema intertriginos	
	3,6; 2,2	0,1	6,66	0,0266	10 Min. nach Injektion	
	2,9; 3,4	0,1	5,34	0,0214	25 Min. nach Injektion	

2. Psoriasis vulgaris: Die Nüchternwerte in von der Dermatose nicht ergriffenen Epidermisschnitten ergab für 12 unbehandelte Fälle einen mittleren Wert von $Q_{N_2}^{CO_2} = 5.27$ (indiv. Schwankung 36%).

Man muß sehr darauf achten, daß es sich tatsächlich um unbehandelte Fälle handelt und daß nicht etwa einige Tage vor der Glykolysebestimmung die Haut mit differenten Salben (Schwefel, Teer, Chrysarobin) behandelt wurde. Bei behandelten Fällen verläuft die Glykolyse wesentlich anders (*Moncorps* und *R. Schmid*, unveröffentlichte Versuche). In unseren unbehandelten Fällen (Psoriatiker und Ekzematiker) dauerte die Glykolyse etwa 3 bis 4 Stunden an.

3. Für 6 andere Dermatosen, einen Fall von Acrodermatitis atrophicans, einen Fall von urtikariellen Exanthem und vier Fällen von Ekzem, können wir wegen des zahlenmäßig kleinen Materials keine Mittelwerte nennen. Im einzelnen erhielten wir folgende Nüchternwerte (entsprechend obiger Reihenfolge) für $Q_{N_2}^{CO_2}$ = 4.34: 2,65, 4,75, 3,25, 1,81, 3,59.

Kurvenverlauf. Wesentlicher als die Nüchternwerte erscheint uns der Kurvenablauf. In zwei von den sechs mit Glykose belasteten vorher unbehandelten Psoriatikern fanden wir 10 Minuten nach Injektion den Wert für $Q_{N_2}^{CO_2}$ gegenüber dem Ausgangswert erhöht. 25 Minuten nach Injektion fanden wir die Werte fünfmal unter dem Ausgangswert, einmal dem Ausgangswerte gleich. Bei den 4 Ekzematikern war dreimal der 10 Minutenwert gegenüber dem Ausgangswert gestiegen. Nach 25 Minuten war in 2 Fällen noch ein größerer Wert für $Q_{N_2}^{CO_2}$ vorhanden, als vor Injektion. Der Fall von Acrodermatitis war nach 10 Minuten gegenüber dem Ausgangswert in seiner Glykolyse verstärkt, nach 25 Minuten war er unter den letzteren zurückgegangen. Ebenso verhielt sich das urtikarielle Exanthem.

Die Kurven der Psoriasiskranken verhalten sich also etwas anders als die der anderen, indem 4 von 6 von der Glukosebelastung an eine Abnahme der Milchsäurebildung in der Epidermis zeigten.

Verhalten der Milchsäure unter dem Einfluß therapeutischer Eingriffe.

Wir untersuchten die Glykolyse der Epidermis von 6 Psoriasiskranken vor und nach der intravenösen Injektion von 2 ccm Psorimangan (Tab. 26). Nach *J. H. P. van Kerckhoff's*,[88] Darstellung

[88] Beitr. z. Kenntnis der Psoriasis vulgaris. Leipzig *1929*. 8. internat. Kongr. für Derm. u. Syph. Kopenhaben *1930*.

Tabelle 26

Anaerobe Glykolyse der Epidermis des Psoriasiskranken nach i. v. Injektion von 2,0 ccm *Psorimangan*.

Prot.	Schnittgew.	M. D	$Q_{N_2}^{CO_2}$	Milchsäure	Bemerkungen
168	4,4; 5,8	0,1	1,05	0,0042	vor
	5,4; 4,6	0,1	1,97	0,0078	10 Minuten nach Injektion
	3,9; 3,1	0,1	0,53	0,0021	35 Minuten nach Injektion
181	4,5; 6,2	0,2	0,84	0,0033	vor
	6,1; 5,4	0,2	2,23	0,0089	10 Minuten nach Injektion
	4,0; 5,9	0,1	3,10	0,0124	30 Minuten nach Injektion
203	4,4; 3,8	0,1	2,58	0,0103	vor
	6,1; 3,1	0,1	2,03	0,0087	10 Minuten nach Injektion
	3,9; 2,9	0,1	1,24	0,0049	35 Minuten nach Injektion
155	6,1; 9,5	0,2	0,77	0,0031	vor
	5,7; 6,0	0,2	2,93	0,0117	10 Minuten nach Injektion
	4,3; 6,9	0,2	2,18	0,0087	35 Minuten nach Injektion
205	6,6; 6,2	0,1	5,16	0,0204	vor
	3,4; 3,0	0,1	11,65	0,0466	10 Minuten nach Injektion
	2,0; 2,3	0,1	6,09	0,0243	35 Minuten nach Injektion
207	1,8; 2,7	0,1	2,30	0,0092	vor
	5,4; 8,8	0,1	3,33	0,0133	10 Minuten nach Injektion
	2,6; 1,7	0,1	3,34	0,0137	35 Minuten nach Injektion

der Aetiologie der Psoriasis als einer Störung des oxydativen Metabolismus der Epithelzellen und der Anhäufung lipoider Substanzen in der psoriatischen Papel, muß ein Heilmittel der Psoriasis lipotrop und stoffwechselsteigernd sein. Diese Eigenschaften kommen nach *van Kerckhoffs* Versuchen am ehesten kolloidalen Manganverbindungen zu.

Wir sahen nach intravenöser Injektion von Psorimangan in 5 von 6 Fällen ein Ansteigen der anaeroben Glykolyse der Haut (10 Minuten nach Injektion). Nach 35 Minuten beobachteten wir in 4 Fällen bereits wieder ein Absinken. Bei einem Falle hatte sich während der ersten und zweiten Entnahme nach Injektion nichts geändert.

Die Milchsäurebildung der Kaninchenhaut in vitro nach *Pillsbury*.

Neben der mit dem von *Warburg* angegebenen Apparat vorgenommenen Messung der Milchsäurebildung, versuchten wir die von *Pillsbury* beschriebenen Versuche zu wiederholen. Der Autor inkubierte Hautstückchen von Kaninchen im Gewicht von 500 bis 1500 mg in verschiedenen Lösungen: Glukose-, Ringerlösung, Phosphatpuffer. Dabei fand er keine Unterschiede zwischen anaerober und aerober Inkubation. Hinsichtlich der Versuchsanordnung hielten wir uns an die von *Pillsbury* gemachten Angaben.

Ergebnisse: Bei der Inkubation zeigte sich ein Ansteigen der Milchsäurewerte im anaeroben und aeroben Medium, doch war bei der anaeroben Versuchsordnung (evakuiertes Kölbchen) die Steigerung wesentlich beträchtlicher als im aeroben Medium (Tab. 27). Insbesonders war in Phosphatpuffern vom pH 7,3 nach *Sörensen*, die 1% Glukose enthielten, der aerobe Anstieg der Milchsäurebildung wesentlich kleiner als der anaerobe. (33% Steigerung gegen den Ausgangswert für aerobe, 77% für anaerobe Inkubation).

Die nach der genannten Versuchsanordnung gefundene Steigerung der Milchsäurewerte in der Haut ist zweifellos als Folge glykolytischer Vorgänge zu betrachten. Durch NaF wird die Milchsäurebildung ganz gehemmt. Die *Pillsbury*-Methode ist wesentlich gröber als die von *Warburg;* daraus möchten wir auch die wesentlich kleineren Werte gegenüber den mit der *Warburg*schen Methode gefundenen für die anaerobe Glykolyse der Kaninchenhaut herleiten.

Bei unseren Versuchen in Ringerlösung und Glukose-Ringerlösung nach *Pillsbury* wurde das pH mit dem *Wulff*schen Folienkolorimeter vor und nach der Inkubation im Thermostaten bei einer Temperatur von 37.5° geprüft. Es lag stets bei 7.6. Eine grobe Änderung wurde nie gefunden.

Unsere Befunde stimmen mit den *Pillsburys* bis auf die anaeroben Abweichungen gut überein. Ein direkter Vergleich der Werte des Autors für Phosphatpufferinkubation mit unseren Werten war nicht möglich, da eine Angabe über das pH und die Zusammensetzung seiner Phosphatpuffer fehlt.

Überdies ist ein Vergleich unserer Werte mit denen von *Pillsbury* dadurch erschwert, daß sich aus der genannten Arbeit nicht entnehmen läßt, ob die gefundenen Werte auf Trocken- oder Frischhautgewicht bezogen werden. Im letzteren Fall würden unsere Werte sehr gut mit denen von P. übereinstimmen.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

A) 1. Der Milchsäuregehalt der Kaninchenhaut wurde nach *Mendel-Goldscheider* aus 17 Nüchternwerten im Mittel zu 67,6 + 30% (indiv. Schwankung) bestimmt. Normaltiere ohne vorhergehende Hungerperiode wiesen einen Durchschnittswert von 76 mg % auf.

2. In 8 von 15 Fällen sahen wir in unseren Kaninchen-(Hungertier-)versuchen bei intravenöser Glukosebelastung innerhalb 30' ein Ansteigen der Milchsäure in der Haut. Siebenmal ein Absinken. Der Ausgangswert war nach 120 Minuten meistens wieder erreicht. Der Anstieg nach 30 Minuten betrug maximal 15% des Ausgangswertes, im Durchschnitt 10%. Das Absinken betrug im Durchschnitt 13% des Ausgangswertes.

Tabelle 27

Milchsäurebildung in der überlebenden Haut nach *Pillsbury*.

Thermostat 37.5° Kaninchenhaut.

Prot.	Inkub. Dauer	Inkub. in	Geb. Milchsäure mg%	Bemerkungen
152	sofort verarb.		54	2600 g
	1 Stunde	Ringer, Luft	63	
	3 Stunden	Ringer, Luft	95	
153	sofort verarb.		42	2400 g, 24 Std. Hunger
	1 Stunde	Ringer, Luft	120	
	2 Stunden	Ringer, Luft	163	
	4 Stunden	Ringer, Luft	196	
154	sofort verarb.		33	2400 g Normal
	3 Stunden	Ringer, Luft	120	
	3 Stunden	Phosphatpuffer	71	pH 6,9
	3 Stunden	Phosphatpuffer	80	pH 7.3
157	sofort verarb.		61	2560g Normaln.Tötung
	2 Stunden	Ringer, anaerob	170	sof. Entn. d Rück.-H.
	6 Stunden	Ringer, anaerob	258	
	2 Stunden	Phosphatpuffer	181	pH 7,3
	4 Stunden	Phosphatpuffer	345	pH 7,3
	2 Stunden	Phosphatpuffer	195	pH 6,9
	4 Stunden	Phosphatpuffer	369	pH 6,9
	2 Stunden	2% Gluk. i. R. L.	240	
	4 Stunden	Anaerob	316	
	6 Stunden	2% Anaer. i. R. L.	339	
	2 Stunden	1% Gluk. i. R. L.	216	
	4 Stunden	anaerob	255	
	6 Stunden	1% anaer. i. R. L.	281	
162	sofort verarb.		51	2350 g, 24 Std. Hunger
	4 Stunden	Ringer, Luft	59	15% Steig. gegen Ausg.
	4 Stunden	Ringer anaerob	93	63% Steig gegen Ausg.
	4 Stunden	Ringer, Luft + 0,5% NaF	52	2% Steig. gegen Ausg.
	4 Stunden	Ringer, anaerob + 0,5% NaF	56	9% Steig. gegen Ausg.
164	sofort verarb.		40	2200 g, 24 Std. Hunger
	4 Stunden	Ringer, Luft	49	18% Steig. gegen Ausg.
	4 Stunden	Ringer, anaerob	62	44% Steig. gegen Ausg.
165	sofort verarb.		81	2500g Normal
	in Luft 4 Stunden	Phosphatpuffer	108	pH 6,9 33% Steig.
	anaerob 4 Std.	Phosphatpuffer + 1% Glukose	144	pH 7,3 77% Steig.
169	sofort verarb.		92	2600g, Normal
	in Luft 4 Stunden	1% Gluk. Ringer	318	233% Steig. geg. Ausg.
	anaerob 4 Std.	1% Gluk. Ringer	467	414% Steig. geg. Ausg

3. Nach Insulinzufuhr sahen wir in 4 von 7 Fällen (Hungertiere) ein Ansteigen der Milchsäure im praeconvulsiven Stadium und Erhöhung bis 29% des Ausgangswertes. Im Durchschnitt 13%. Im Schock erfolgte ein Absinken. Dreimal beobachteten wir von der Injektion an ein kontinuierliches Absinken bis zum Schock. Im Schock betrug die Erniedrigung des Milchsäurewertes bis zu 17%, im Durchschnitt 9% unter den Ausgangswert.

B) 1. Die anaerobe Glykolyse wurde nach *Warburg* in der Epidermis des Kaninchens (Hungertier) im Mittel aus 25 Versuchen zu $Q\frac{CO_2}{N_2} = 5{,}96 \pm 25\%$ (indiv. Schwankung) gefunden.

2. Nach Glukosebelastung sahen wir bei der gleichen Versuchsanordnung bei niederem Nüchternwert ein Ansteigen, bei hohem Nüchternwert ein Abfallen der Milchsäurebildung.

3. Die anaerobe Glykolyse der Mäusehaut ergab aus 21 Beobachtungen im Durchschnitt $Q\frac{CO_2}{N_2} = 3{,}17$.

4. Insulingaben erzielten bei 21 Mäusen im *Warburg*-Versuch in toxischen Dosen stets einen starken Abfall der Milchsäurebildung in der Haut (bis $Q\frac{CO_2}{N_2} = 0{,}77$). Bei 7 Kaninchen waren die Ergebnisse uneinheitlich.

C) 1. Beim unbehandelten Psoriatiker (12 Fälle) ermittelten wir in der von der Dermatose nicht ergriffenen Epidermis einen mittleren Wert von $Q\frac{CO_2}{N_2} = 5{,}27 \pm 36\%$ indiv. Schwankung. Nach Glukosebelastung war in 5 von 6 Fällen die Milchsäurebildung unter den Ausgangswert zurückgegangen.

Bei 6 anderen Hautkranken (4 Ekzemen, 1 Acrodermatitis atroph. 1 Urticaria) war die Glykolysekurve nach Glukosebelastung nach 30' dreimal über, dreimal unter dem Ausgangswert.

2. Nach intravenöser Gabe von Psorimangan zu therapeutischen Zwecken trat in 5 von 6 Fällen eine kurze Steigerung der Milchsäurebildung auf, die nach 30 Minuten in 4 Fällen bereits wieder im Abklingen war.

D) Die Milchsäurebildung der Kaninchenhaut in vitro ergab für vierstündige Inkubation eine Steigerung des Milchsäuregehaltes in überlebender Haut bis zu 414% des Ausgangswertes. Wir konnten im allgemeinen die Angaben *Pillsburys* bestätigen. Nur fanden wir unter Ausschluß des Sauerstoffes der Luft bis um 181% höhere Werte als bei Anwesenheit von Sauerstoff.

Diskussion der Ergebnisse.

I. Ameisensäure. Unsere Ergebnisse zeigen, daß Ameisensäure in ungefähr gleicher Konzentration in Blut und Haut vorkommt.

Bedeutungsvoll erscheint uns das regelmäßig bei Hungertieren zu beobachtende Zurückgehen der Ameisensäure in der Haut nach Glukoseinjektion. Nach Belastung mit Traubenzucker verhalten sich die Ameisensäure des Blutes und der Haut gleichsinnig. Doch hinkt die Hautkurve zeitlich der Ameisensäurekurve im Blut nach. Der Verlauf der Ameisensäurekurve in Blut und Haut ist ungefähr umgekehrt proportional dem Verlauf der Blut- und Hautreduktionskurve.

Darf man nun aus diesem Befunde eines offensichtlich gesetzmäßigen Verhaltens der Ameisensäure in Blut und Haut unter dem Einfluß der Glukosezufuhr auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Ameisensäurebildung und Kohlehydratstoffwechsel schließen?

M. E. genügt dieser Befund *allein* nicht zu einer solchen Deutung. Die Ameisensäure ist wohl nach unseren *theoretischen* Vorstellungen (*Magnus-Levy*) möglicherweise ein beim Abbau der KH vorkommendes, intermediäres Spaltprodukt, anderseits aber kann sie auch anderen Stoffwechselprozessen, insbesonders dem Fettstoffwechsels entstammen. Es sei hier an das Ergebnis eines Selbstversuches (Steigerung der Blutameisensäure nach Fettbelastung) erinnert. Die Glukosebelastung darf nicht einseitig vom Standpunkt erhöhter Verbrennung bzw. Depolymerisation von im Überschuß angebotenen Kohlehydraten aufgefaßt werden; es muß vielmehr in Betracht gezogen werden, daß dieselbe einen Eingriff in die verschiedensten Regulationsmechanismen des Organismus (Säure-Basengleichgewicht, Wasserhaushalt, hormonale und nervöse Steuerung) darstellt.

Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Ameisensäure und Kohlehydratabbau muß solange als fraglich betrachtet werden, als nicht weitere Beweise beigebracht werden, welche eindeutig die Ameisensäure als intermediäres Spaltprodukt des Kohlehydratstoffwechsels erkennen lassen.

In dem Ergebnis unserer Versuche mit Insulinbelastung bis zum Auftreten hypoglykaemischer Symptome ist im Hinblick auf die Unregelmäßigkeit der Befunde keine Stütze zu erblicken. Worauf diese Regellosigkeit der Befunde zu beziehen ist, läßt sich nicht sagen. Immerhin geben wir der Vermutung Raum, daß vielleicht der trotz der Hungerperiode wechselnde Glykogen-Stapelungsgrad hierbei eine Rolle spielt.

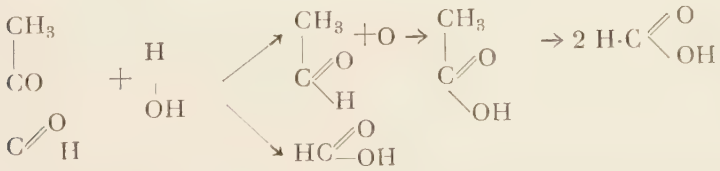
Das Ergebnis der hinsichtlich des Verhaltens der Ameisensäure regelmäßigen Befunde nach Adrenalininjektion ist trotz seiner Gesetzmäßigkeit nicht eindeutig. Wir wissen wohl, daß unter der Adrealinwirkung eine Ausschüttung des Leberglykogens erfolgt, doch vermögen wir damit noch nicht eindeutig das auffällige, regelmäßige Absinken des Hautzuckers innerhalb der der Injektion folgenden 10 Minuten zu erklären. Wenn auch die Frage des Glykogengehaltes der normalen Haut noch strittig ist, so erscheint uns

diese Feststellung immerhin nicht ohne Bedeutung. Angenommen, die normale Haut enthält tatsächlich, den Angaben *Fahrigs* entsprechend, Glykogen, so wäre nach unseren Befunden das Nebennierenhormon im Gegensatz zum Pankreashormon imstande, zunächst eine Ausschüttung des Hautglykogens und später eine Anreicherung in der Haut aus den in den Kreislauf geworfenen endogenen Glykogenmengen zu bewirken. Die Ameisensäure zeigt in Blut und Haut hinsichtlich ihres Kurventypes, analog demjenigen nach Glukosebelastung einen der Zuckerkurve umgekehrt proportionalen Verlauf: zunächst Ansteigen der Ameisensäure während des Absinkens des Zuckers in der Haut und bei steigender Tendenz des Hautzuckers Absinken der Ameisensäurewerte; im Blut untersuchten wir das Verhalten der Ameisensäure nach Adrenalininjektion nicht.

Zieht man in Betracht, daß das Adrenalin die Glykogendiastasierung wahrscheinlich auf dem Wege über eine Änderung des Quellzustandes der Zellkolloide *(Lesser)* und der Wasserstoff-Ionenkonzentration (M a c l e o d) bewirkt, so stellt sich uns damit für eine Beantwortung der Frage nach der Ursache der dem Zuckergehalt umgekehrt proportionalen Schwankungen im Ameisensäuregehalt von Blut und Haut ein neues Hindernis in den Weg.

Es wäre verlockend anzunehmen, daß das Adrenalin (analog dem Vorgang in der Leber) auch an der Peripherie auf das diastatische Ferment, welches in der Haut auffällig reichlich vorhanden ist *(Ottenstein*[89]*)* Einfluß gewinnt.

Eine besondere Bedeutung maßen wir für die hier aufgeworfene Frage dem Ergebnis unserer Versuche mit überlebender, glykolysierender Haut zu. Insbesonders scheint uns die Tatsache, daß nach Zusatz des glykolyshemmenden NaF Ameisensäurebildung auftritt, dafür zu sprechen, daß die Ameisensäure kein ausschließliches intermediäres Spaltprodukt bei der Depolymerisation der Kohlehydrate ist. Andererseits halten wir die von *Magnus-Levi* vertretene Anschauung über den Kohlehydratabbau unter Umgehung der bisher noch nicht als Spaltprodukt des Kohlehydratstoffwechsels nachgewiesenen Brenztraubensäure für durchaus möglich:



[89] Biochem. Zeitschr. *240*, 328/1931.

Demnach dürfen wir die Ameisensäure sowohl als Spaltprodukt der anoxybiontischen, wie auch der oxybiontischen Phase erwarten.

Um hierzu Stellung nehmen zu können, bedarf es noch größerer und in ihrer Anordnung modifizierter Versuchsreihen.

Immerhin glauben wir uns zu dem Schluß berechtigt, daß die von uns in der Haut nachgewiesene Ameisensäure, zum Teil wenigstens, als intermediäres Spaltprodukt des KH-Stoffwechsels gedeutet werden kann.

Was die Ergebnisse der an Hautkranken vorgenommenen Bestimmungen betrifft, so möchten wir hier auf eine Deutung verzichten, da die Zahl der untersuchten Fälle noch zu klein ist (17). Wir begnügen uns daher, vorerst die Befunde zu registrieren (s. o.). Immerhin erscheint es uns auffällig, daß wir in zwei Epitheliomen entstammendem Hautmaterial keine Ameisensäure nachweisen konnten, und daß die von uns untersuchten Psoriatiker ausgesprochen niedrige Ameisensäurewerte im Blut aufweisen. Man ist versucht, diesen Befund mit der verzögerten Blutzuckerbelastungskurve in Zusammenhang zu bringen.

Wir fassen das Ergebnis unserer Untersuchungen über die Ameisensäure der Haut nur als orientierend auf. Wir sind uns bewußt, daß die Versuche noch einer vielseitigen Ergänzung bedürfen.

Immerhin glauben wir mit einigem Recht annehmen zu können, daß das von uns gefundene Verhalten der Ameisensäure wenigstens zum Teil auf intermediäre Vorgänge im Kohlehydratstoffwechsel zurückzuführen ist.

Was die pathopathische Bedeutung der Ameisensäure für die Genese bestimmter Hautkrankheiten, insbesonders solcher, welche Störungen im KH-Stoffwechsel aufweisen, betrifft, so möchten wir uns hier sehr zurückhaltend ausdrücken.

Schon frühzeitig wurde der Zusammenhang zwischen Ameisensäure und Urticaria diskutiert; jedoch haben schon ältere Autoren, besonders *Langer*[90] und *von Fuerth*[91] selbst bei der durch Insektenstiche verursachten Urticaria an einer ursächlichen Wirkung der Ameisensäure gezweifelt. *Kellermann*,[92] der 1% Ameisensäurelösungen bis zu einer Gesamtdosis von 0,5 g pro die intravenös gab, konnte weder bei Gesunden noch Kranken eine Urticaria erzeugen. *Kollert*[93] berichtet über Urticaria nach Genuß saurer Früche und starker Säuerung des Organismus (s. a. *H. Schreuß*[94]).

[90] Arch. f. exp. Path. u. Pharm. *38*, 381/1897.
[91] Chem. Phys. d. Tiere, Jena *1903*.
[92] Derm. Zeitschr. *36*, 345/1922.
[93] Derm. Zeitschr. *31*, 281/1920.
[94] Derm. Zeitschr. *53*, 561/1928.

Schließlich wollen wir noch im Zusammenhang mit dem oben Gesagten einen Selbstversuch erwähnen: Nach peroraler Belastung mit 100 g Fett sahen wir ein über 3 Stunden dauerndes Ansteigen der Ameisensäure im Blut von 4 auf 7 mg%.

II. Milchsäure.

Wir bestimmten die Milchsäure nach zwei Methoden, einer direkten *(Mendel-Goldscheider)* und einer indirekten *(Warburg)*. Die daraus erhaltenen Werte lassen sich nicht direkt vergleichen, da die erstgenannte Methode Epidermis + Cutis und die zweite nur Epidermis verarbeitet. Abgesehen hiervon erfaßt die Mendel-Goldscheider-Methode nur jeweils bestimmte Zeitabschnitte und gibt aus dem Stoffwechselgeschehen nur Momentbilder, während die *Warburg*-Methode die Milchsäurebildung pro Stunde und mg Epidermis angibt und damit die dynamischen Vorgänge darstellt.

Das Vorkommen der Milchsäure in der Haut wurde durch die Arbeiten von *Wohlgemuth, Fahrig, Pillsbury* und *Künzel* sichergestellt. Zu unseren Ergebnissen können wir mit Hinsicht auf Versuchsanordnung und Nachweismethodig nur jene von *Wohlgemuth, Pillsbury* und *Künzel* in Beziehung setzen.

Wohlgemuht und *Klopstock* fanden für die anaerobe Glykolyse überlebender menschlicher Haut einen Durschnittswert aus 6 Versuchen zu $Q\,\frac{CO_2}{N_2} = 6{,}0$. Dieser Wert stimmt mit unseren Werten gut überein, wobei wir aber betonen möchten, daß uns nur zwei Werte von nüchternen hautgesunden Menschen zur Verfügung stehen ($Q\,\frac{CO_2}{N_2} = 10.3$ und $Q\,\frac{CO_2}{N_2} = 7{,}25$). Für 12 Fälle von unbehandelter Psoriasis vulgaria sahen wir einen mittleren Wert für $Q\,\frac{CO_2}{N_2} = 5{,}27$ - 36% also gegen die Werte von *Wohlgemuth* eine unbeträchtliche, gegen unsere eine etwas größere Senkung. — Wir betonen jedoch, daß die Befunde *Wohlgemuths* an überlebender Haut nach Operationen gewonnen wurden, daß also durch Narkose usw. die physiologischen Zustände gestört sein könnten.

Pillsbury fand im Milchsäuregehalt der Haut große Unterschiede je nach dem Fütterungsgrad der Tiere. Hungertiere hatten einen geringeren Milchsäurewert als gut genährte Tiere. Ich berechne aus den Angaben *Pillsburys* für seine gut genährten Tiere einen Durchschnitt der Haut-Milchsäure von 92,7 mg% (für unsere gefütterten Tiere 76 mg%). Für seine Hungertiere berechne ich aus seinen Angaben 53.8 mg%, für unsere Tiere 67 mg%. Wir fanden also den Unterschied zwischen Hunger- und Normaltier zwar vorhanden, aber nicht so ausgeprägt.

Unsere Versuchsergebnisse am Kaninchen (s. o.) ergaben nach der Methode von *Warburg* eine Extrakohlensäureproduktion von 5,9 cmm = 25 % pro mg Epidermis und Stunde. Mit dem gleichen Apparat, mit dem später wir arbeiteten, hatte *Künzel* wesentlich niederere Durchschnittswerte erzielt ($Q\frac{CO_2}{N_2} = 3{,}0$). Man darf daran erinnern, daß die Nahrung und die Jahreszeit bei der Milchsäurebildung eine Rolle spielen können (*Künzel* arbeitete im Sommer, ich im Winter). Die Nahrung bestand für unsere Tiere ausschließlich aus Hafer und Wasser (außerhalb der Versuchszeit). Das bedeutet im Vergleich zu Grünfuttertieren bereits eine erhebliche Säuerung.

Wenn *Künzel* bei seinen Belastungen zu keinem einheitlichen Ergebnis kam, so wohl deshalb, weil er bei seinen Tieren die Epidermis erst 60—90 Minuten nach Glukoseinjektion entnahm. Er ging dabei von der Beobachtung aus, daß diese Hautzuckerkurve ihren höchsten Stand oft zwischen der 30. und 60. Minute erreicht. Im Gegensatz dazu fanden wir bereits nach 10 Minuten eine Änderung in der Milchsäurebildung der Epidermis.

Bei flüchtiger Beobachtung scheint eine völlige Regellosigkeit im Kurvenablauf der Milchsäure nach Glukosebelastung vorzuliegen. Abgesehen hiervon liegen die Ausschläge vielfach innerhalb der Fehlerbreite der Methode (Tab. 18). Dieses Resultat können wir in Beziehung zu den Befunden von *Mendel, Engel* und *Goldscheider*[25] bringen, die die Verhältnisse im menschlichen Blut untersuchten. Sie stellten fest, daß nach peroraler Traubenzuckerzufuhr der Milchsäurespiegel des Blutes während der hyperglykaemischen Reaktion konstant blieb. Es ist hier zu berücksichtigen, daß wir den Kaninchen im Verhältnis zum Menschen riesige Mengen Glukose intravenös spritzten und dabei nur schwache Ausschläge sahen (0,5—1 g Glukose intravenös pro 1000 g Körpergewicht).

Legt man jedoch die (nach *Warburg*) gefundenen Extrakohlensäurewerte den Kurven zugrunde, so muß auffallen, daß nach Glukosebelastung bei niederem Ausgangswert (bis $Q\frac{CO_2}{N_2} = 3{,}0$) ein Ansteigen, bei hohem Ausgangswerte ($Q\frac{CO_2}{N_2} = 13{,}0$) (Tabelle 20) ein Abfall der Milchsäurebildung in der Epidermis stattfand.

Man kann demnach annehmen, daß u. a. der jeweils individuell wechselnde Glykogengehalt der Haut hierbei eine Rolle spielt; allerdings setzt diese Annahme der von *Fahrig* gefundenen Glykogenwerte in normaler Haut als erwiesen voraus. Irgendeine detailliertere Deutung wagen wir vorerst nicht zu geben.

[25] Klin. Wochschr. *1925*, S. 542.

Der Vergleich der Blutzuckerkurve mit der Extrakohlensäure-Kurve der Epidermis vor und nach Belastung mit Glukose wurde einige Male durchgeführt.

	I. Ekzema interrigin.		II. Psoriasis vulgaris		
	$Q\frac{CO_2}{N_2}$	Blutzucker verzögerte Kurve	$Q\frac{CO_2}{N_2}$	Blutzucker normale Kurve	
n.	3,95	103	8,07	99	
10′	2,78	156	9,51	163	
25′	1,80	107	5,54	88	hypogl. Phase.

In dem ersten Fall (I) sinkt die Milchsäurebildung in der Epidermis von der Injektion an ab, bei II dagegen steigt sie mit der Hyperglykaemie an, um in der hypoglykaemischen Phase vermindert zu sein.

Wir wagen es noch nicht, auf Grund unserer wenigen Befunde eine Deutung zu geben. Man könnte daran denken, daß u. U. in der hypoglykaemischen Phase unter dem hormonalen Reiz des zugeführten Zuckers die Pankreasinkretproduktion und damit die Milchsäurebildung auch in der Epidermis zunehmen könnte (vergl. auch *Kuhn* und *Baur*).

Während die direkte Milchsäurebestimmung nach *Mendel-Goldscheider* in der Haut von insulin-hypoglykaemischen Kaninchen irgendeine Gesetzmäßigkeit nicht erkennen lassen, war das Ergebnis der mit der *Warburg*-Methode bei weißen Mäusen gewonnenen Werte, eindeutiger (Tab. 24). Wir fanden hier eine Tendenz zum Absinken der Milchsäurebildung.

Wenn wir zu der Annahme neigen, daß die geringere Milchsäurebildung durch die insulinbedingte Verminderung des abbaufähigen Materials verursacht ist, so sind wir uns bewußt, daß es auch noch andere Erklärungsmöglichkeiten gibt. (Antagonismus: Insulin-Adrenalin; siehe *Handovsky* § 21[96].)

Daß in der Haut Milchsäure bei Glykolyse entsteht, darf als gesicherte Tatsache gelten; über ihre energetische Leistung in der Haut ist aber nichts bekannt. In diesem Sinne sprechen auch die Ergebnisse unserer Versuche mit normaler Kaninchenhaut in der Versuchsanordnung von *Pillsbury*. Die Milchsäurebildung der Haut in vitro in so gewaltigen Mengen ist nur durch die Entnahme aus dem Körper und die Unmöglichkeit der Resynthese der Milchsäure der Haut in vitro zu erklären. Jedenfalls aber ist die Vermehrung der Milchsäure der Kaninchenhaut in vitro ein Beweis für den Eigen-KH-Stoffwechsel des Hautorganes. Wir erhoben mit Ausnahme der anaeroben Inkubationen die gleichen Befunde wie *Pillsbury*. Wir bevorzugten jedoch für unsere Arbeit die Methode *War-*

[96] Pharmakologie. Leipzig-Dresden *1931*.

burgs, da sie feiner ist und mit geringeren Mengen von Material arbeitet (2—10 mg gegen 1500 -1000 mg). Daher ist auch eine Schädigung der Haut bei der Entnahme aus dem Körper und während des Versuches weniger zu befürchten, als bei der Methodik *Pillsburys*.

Die Frage der Insulinwirkung auf das Glykogen der Haut ist noch nicht gestellt worden (und ja auch für Leber und Muskel noch nicht endgültig gelöst). Uns erschien diese Frage auch für die Glykolyse der Haut so wichtig, daß wir zu unserer Information einen Versuch in dieser Richtung ausführten. Wir haben bei einer Maus, deren normale anaerobe Glykolyse wir zu $Q\frac{CO_2}{N_2} = 10$ in der Haut bestimmten, in einem entsprechenden Hautstück die *Best*sche Karminfärbung und die Jodfärbung vorgenommen. Dann wurde dem Tier 2 IE Hoechst subcutan injiziert. Der Tod trat nach 15 Stunden ein. Dem Tier wurde wiederum Haut entnommen und die entsprechenden Hautstücke der Glykolyse und der Färbung unterzogen. Ergebnis: $Q\frac{CO_2}{N_2} = 2{,}6$ (vorher 10).

Die histologische Untersuchung ergab, daß die Normalhaut verhältnismäßig reich an Glykogen war. Das Stratum granulosum war mit stark rot leuchtenden Granulis nach *Best* gefärbt. Bei der nach dem Insulintod entnommenen Haut war die leuchtende Farbe des Stratum granulosum stark abgeblaßt. Die Jodfärbung zeigte übereinstimmende Ergebnisse. Dieser Versuch zeigt, wie notwendig eine Neubearbeitung des Problems Glykogen — Haut ist. Von den älteren Autoren wird der Gehalt der Haut an Glykogen als gering bezeichnet. So erhielt z. B. *Schöndorff* (zit. nach *Rothmann*, Handb. Chemie d. Haut, S. 268) bei maximal gefütterten Hunden Glykogenwerte für die Felle, die zwischen 1.4 und 11 % des Gesamtglykogens liegen. Die meisten Autoren nehmen an, daß die Epidermis glykogenfrei sei. *Wohlgemuth* und *Yamasaki*[97] beschrieben als erste ein diastatisches Ferment der Haut. *Ottenstein* wies auf den hohen Gehalt der Haut an diastatischem Ferment hin. Daraus könnte man auf einen, wenn auch geringen Glykogengehalt der Haut schließen. Nach *Folin, H. Trimble* und *L. Newman*[98] ist der Gehalt der Haut an Glykogen praktisch gleich Null. (Von den ganz anderen intrauterinen Verhältnissen sehen wir hier ab.)

Dagegen hat *Fahrig*[99] in der Haut sehr hohe Glykogenwerte beschrieben, die zwischen 226 und 344 mg % in der Epidermis und zwischen 71 und 157 mg % im Corium betragen. Auch *W. Palmer*[100]

[97] Biochem. Zeitschr. *147*, 203/1924.
[98] Journ. biol. chem. *75*, 263/1927.
[99] Zeitschr. f. Krebsforsch. *25*, 146 1927.
[100] Journ. of biol. chem. *30*, 79 1917.
[101] Biochem. Zeitschr. *196*, 471 1928.

und *Urbach* und *Fantl*[101] sind der Meinung, daß der erwiesenermaßen bestehende Eigenkohlehydratstoffwechsel der Haut einige Glykogenvorräte erfordere. Denn es ist durchaus unwahrscheinlich, daß der Zucker nur in die Haut diffundiert.

Unsere Ergebnisse (Tab. 27) zeigen eine steigernde Wirkung der Phosphatpuffer gegenüber Glukose und Glukose-Ringerlösungen. Durch *Wohlgemuth* und *Nakamura*[102] haben wir erfahren, daß in der Haut Fermente vorkommen, die Phosphorsäure von Hexosen abspalten und wieder anlagern können (Phosphatase). Diese Bindung und spätere Abspaltung von *O. Meyerhof*[103] zuerst an Hefe gefunden, scheint nach seinen Untersuchungen auch in tierischen Zellen von großer Wirksamkeit zu sein:

Bei der inneren Umlagerung der Zuckerarten zu gärfähigen Zuckerformen *(C. Oppenheimer)* vor der Spaltung in die C_3-Ketten, erfolgt die Phosphatbindung so, daß die labile Zuckerform im Augenblick des Entstehens an die Phosphorsäure gekuppelt wird. Es werden so bei der Extraktgärung des Muskels und der Hefe jeweils zwei Moleküle Zucker verestert. Eines davon wird in labilem Zustand wieder gespalten und abgebaut. Das andere wird stabilisiert. Es entsteht so aus zwei Molekülen Hexosemonophosphat ein Molekül Hexosediphosphat. In der *lebenden* Zelle entsteht nur der labile Ester, der sofort weiterzerfällt, ohne daß es zum Auftreten eines stabilen Esters überhaupt kommt. Es ist noch nicht erwiesen, ob die Hexosemonophosphorsäure zwangsläufig (als Lakacidogen *Embdens)* mit dem Zuckerabbau verknüpft ist. Daran schließt sich die Frage, ob die Milchsäure das unmittelbare Spaltprodukt des Laktacidogens ist, und ob umgekehrt Laktacidogen unmittelbar durch Phosphorylierung der Milchsäure entstehen kann.

In der Haut sind alle diese Verhältnisse noch nicht klar. *Wohlgemuth* und *Rothmann* sind zwar der Ansicht, daß der Abbau der Kohlehydrate in der Haut sich genau so wie in Muskulatur und Leber verhalten. Dagegen spricht jedoch die ganz andere energetische Aufgabe des Muskels und der Leber, die ja mit dem KH-Stoffwechsel aufs engste verbunden ist.

Jedenfalls beschleunigen Phosphatpuffer die Bildung von Milchsäure als dem stabilen Endprodukt der anoxybiontischen Spaltung der Kohlehydrate der Haut in vitro. Wir können heute noch nichts darüber aussagen, ob die Vorgänge in der Haut denen im Muskel und in der Leber qualitativ gleichzusetzen sind.

---

[102] Biochem. Zeitschr. *173*, 528/1926.
[103] Biochem. Zeitschr. *178*, *398*, 462/1926.

EPIKRISE.

Die Meinung von *Rost*,[104] daß nicht der Zuckergehalt, sondern der Gehalt der Haut an zuckerspaltenden Fermenten die Möglichkeit zur Aufklärung einiger pathogenetisch wichtiger Fragen bei Dermatosen liefern könne, erhält durch unsere Untersuchungen einen neuen Beitrag. Wir glauben, in der Annahme nicht fehl zu gehen, daß die Störungen im Kurvenablauf der Milchsäurebildung nach Glukosebelastung in der Epidermis des Psoriatikers auf eine Schädigung oxydativer Prozesse in der Epidermis im Sinne *van Kerckhoffs* zu deuten sind.

Jedenfalls findet die Meinung, daß bei Psoriasis eine Projektion von peripher in der Haut sich abspielenden Krankheitsprozessen auf den Gesamtkohlehydratstoffwechsel statthat, für die erst jüngst *Moncorps* und *Speierer*,[105] *Moncorps*, *Bohnstedt* und *Schmid*[106] neue Beweise beigebracht haben, in unseren Untersuchungen eine weitere Stütze.

Ferner ist unsere Arbeit ein Beitrag zu der Annahme, daß das Hautorgan einen Eigen-KH-Stoffwechsel besitzt.

Die Möglichkeiten, die *Pillsbury* für die Entstehung verschiedener Dermatosen durch Milchsäureanhäufung diskutiert, halten wir vorläufig für noch nicht genügend begründet gesichert und daher für verfrüht. Immerhin ist damit die zu Beginn der Arbeit erwähnte Auffassung von *Kaposi*, *Jadassohn* und *Bloch* über die Rolle von Abbauproduktion des Kohlehydratstoffwechsels bei Hautkrankheiten in der Dermatologie neuerdings wieder in den Vordergrund gerückt.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine quantitative Nachweismethode für Ameisensäure angegeben und damit in Blut und Haut von Kaninchen und Mensch Ameisensäure bestimmt.

2. Die Ameisensäure und ihr Verhalten in Blut und Haut nach Glukosebelastung und Insulin wurde untersucht. Wir stellten fest, daß nach Glukosebelastung sich die Ameisensäure umgekehrt verhält wie die Blutzuckerkurve.

3. Die Bildung der Ameisensäure in vitro in überlebender, normaler Kaninchenhaut wurde in verschiedenen Inkubationsflüssigkeiten festgestellt und quantitativ gemessen.

4. Der Gehalt der Kaninchenhaut an Milchsäure wurde festgestellt und ihr Kurvenverlauf nach Belastung mit Glukose bzw. Insulin untersucht.

[104] Arch. pharmac. spec. *48*, 59, 1930.
[105] Arch. f. Derm. u. Syph. *164*, 642, 1932.
[106] Arch. f. Derm. u. Syph., z. z. im Druck, 1933.

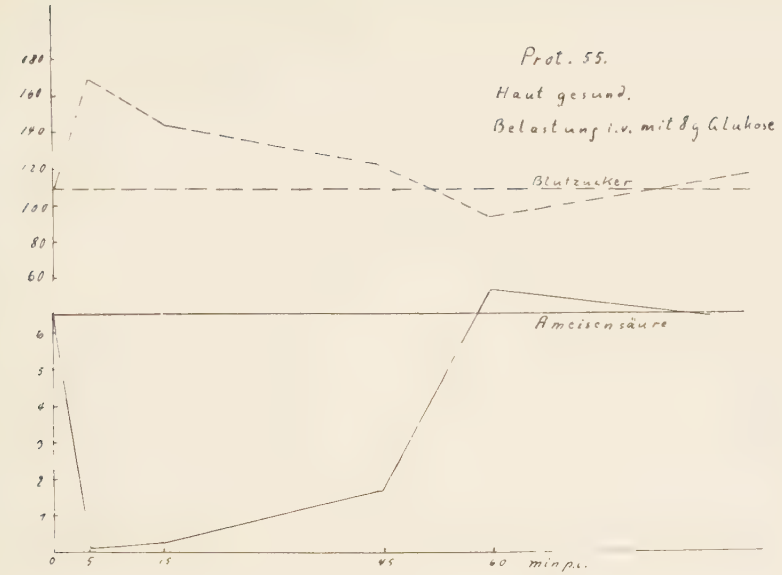
5. Die anaerobe Glykolyse (Milchsäurebildung) der Menschen- und Kaninchen-Epidermis und der Mäusehaut wurde nach der Methode von *Warburg* gemessen; ferner führten wir langfristige Beobachtungen der Glykolyse der menschlichen Epidermis nach Glukosebelastung durch.

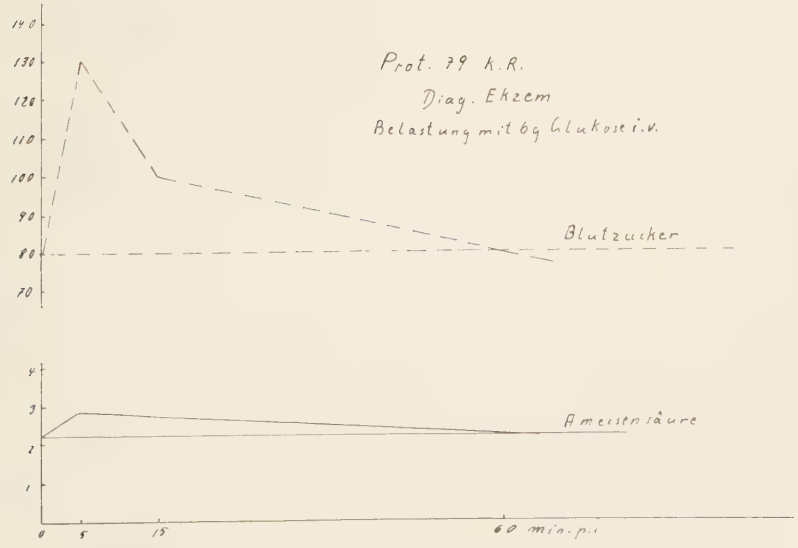
6. Die glykolytische Fähigkeit der von der Dermatose nicht ergriffenen Haut wurde in der Epidermis von Psoriatikern und Ekzemkranken untersucht. Dabei zeigten die Kurven der Psoriasiskranken Abweichungen von denen der Ekzemkranken.

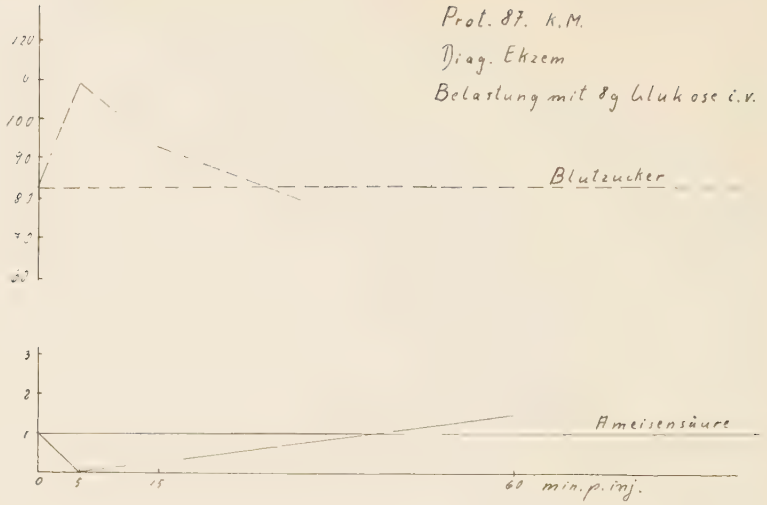
7. Nach Insulinbelastung zeigte die Milchsäurebildung in der Mäusehaut abnehmende Tendenz.

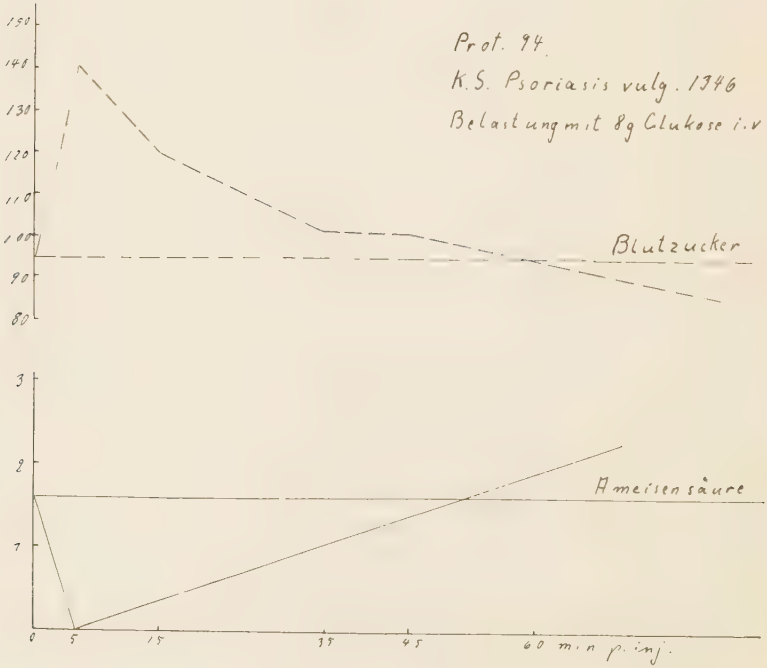
8. Inkubationen der gesunden Kaninchenhaut nach *Pillsbury* ergaben Resultate, die mit denen des genannten Autors übereinstimmten, nur erhielten wir im Gegensatz zu ihm für die anaerobe Inkubation höhere Werte, als für die aerobe.

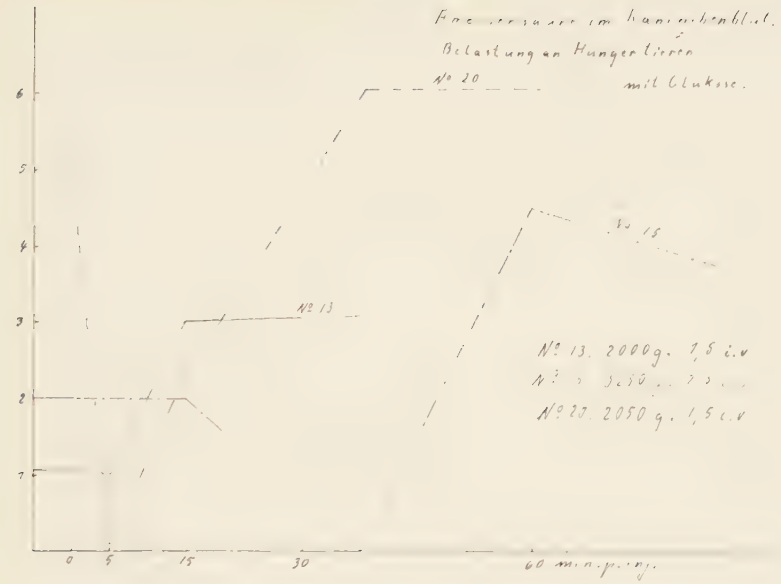
Es sei mir gestattet, Herrn Geheimrat Professor Dr. Leo Ritter *von Zumbusch* für die liebenswürdige Überlassung des Materials und des Arbeitsplatzes, sowie Herrn Privatdozent Dr. Carl *Moncorps* für seine Unterstützung ergebenst zu danken.

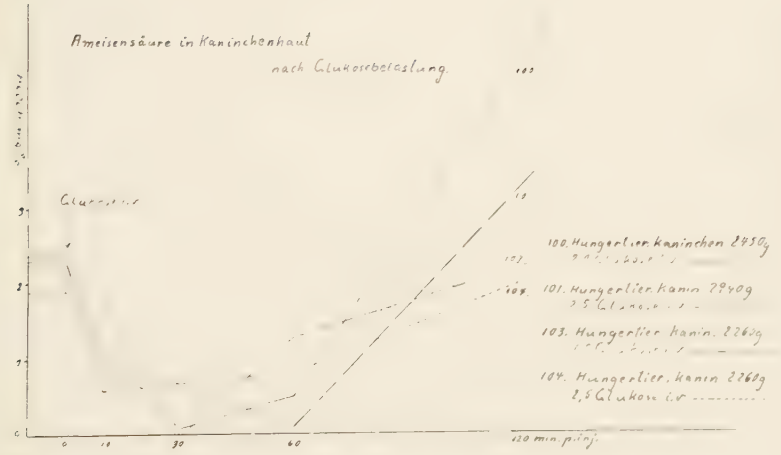

Prot. 55.
Haut gesund.
Belastung i.v. mit 8g Glukose
Blutzucker
Ameisensäure
180
160
140
120
100
80
60
6
5
4
3
2
1
0
5
15
45
60 min p.i.

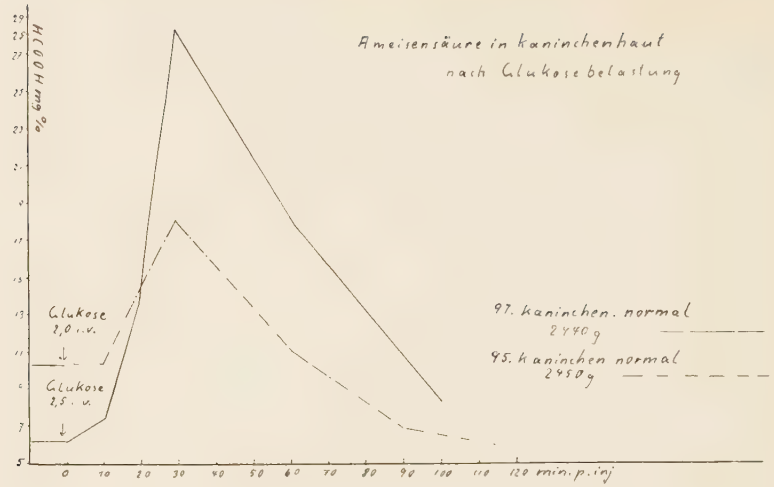

Prot. 79 K.R.
Diag. Ekzem
Belastung mit 8g Glukose i.v.
Blutzucker
Ameisensäure
140
130
120
110
100
90
80
70
4
3
2
1
0
5
15
60 min p.i.

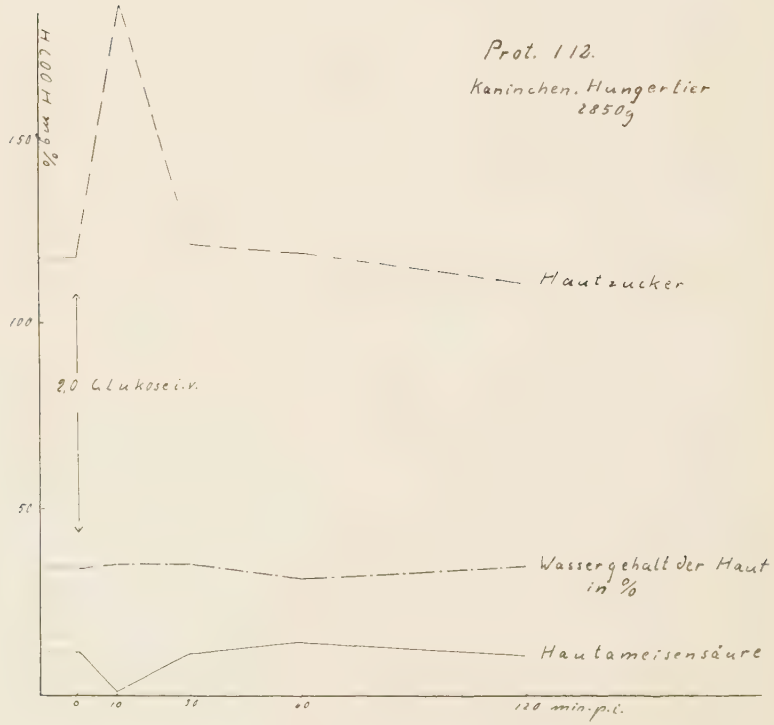

Prot. 87. K.M.
Diag. Ekzem
Belastung mit 8g Glukose i.v.
120
100
90
80
Blutzucker
3
2
1
Ameisensäure
0
5
15
60 min. p. inj.

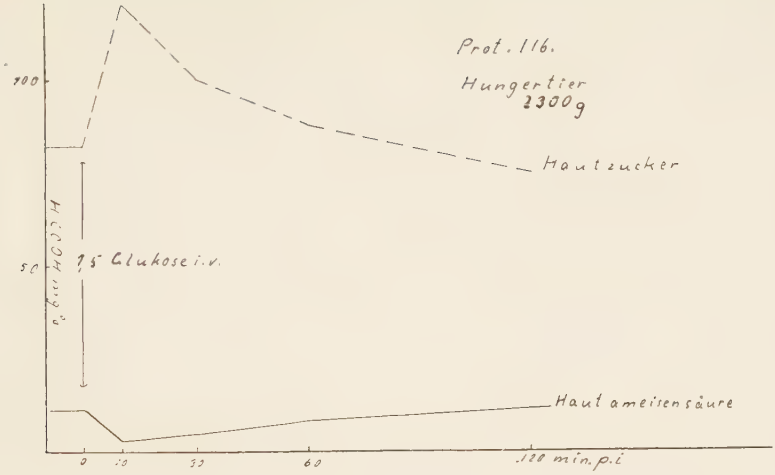

Prot. 94.
K.S. Psoriasis vulg. 1946
Belastung mit 8g Glukose i.v
150
140
130
120
110
100
90
80
Blutzucker
3
2
1
Ameisensäure
0
5
15
30
45
60 min. p. inj.

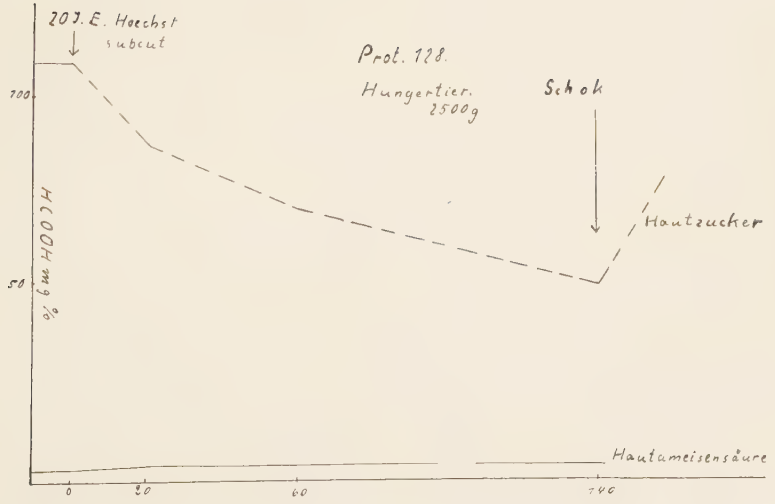

Belastung an Hungertieren
mit Glukose.
№ 20
№ 15
№ 13
№ 13. 2000g. 1,5 c.v
№ 15. 2050 g. 1,5 c.v
№ 20. 2050 g. 1,5 c.v
0
5
15
30
60 min. p. inj.

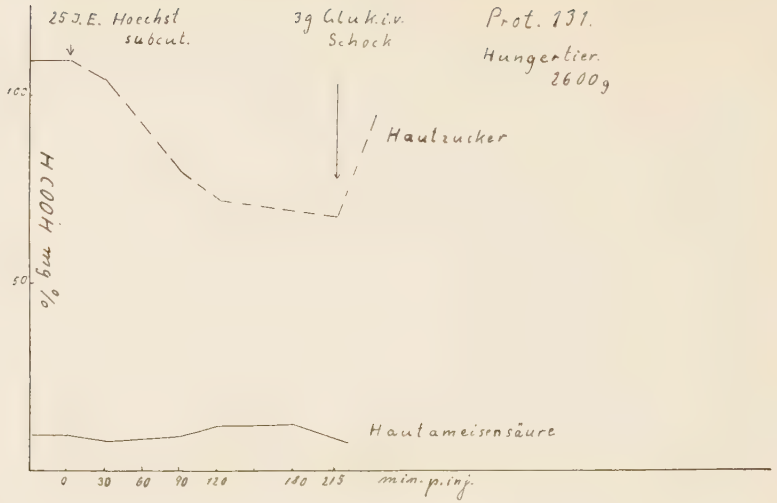

Ameisensäure in Kaninchenhaut
nach Glukosebelastung.
100. Hungertier. Kaninchen 2450g
101. Hungertier. Kanin 2940g
103. Hungertier. Kanin. 2260g
104. Hungertier. Kanin 2260g
2,5 Glukose i.v
0
10
30
60
120 min. p. inj.

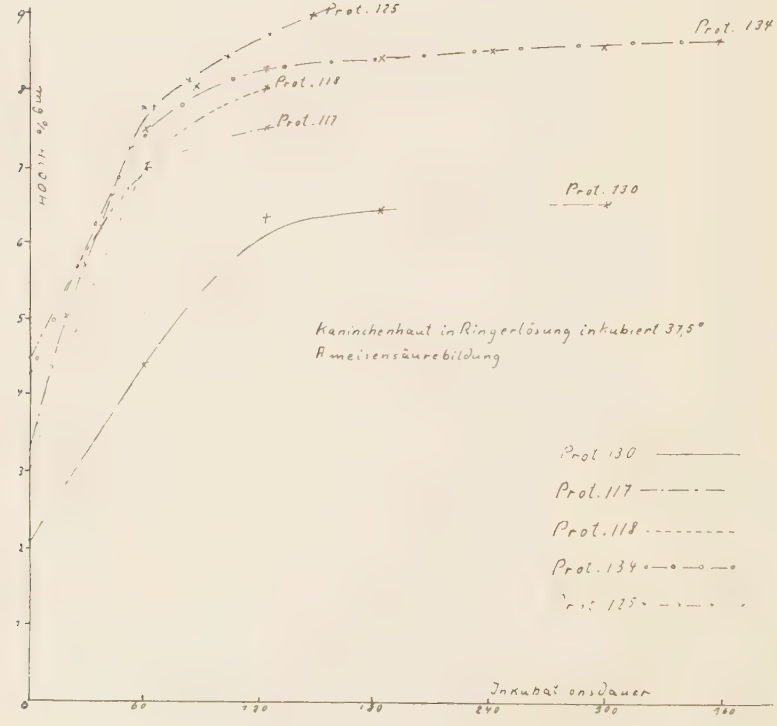

Ameisensäure in Kaninchenhaut
nach Glukosebelastung
HCOOH mg %
Glukose
2,0 i.v.
Glukose
2,5 . v.
97. kaninchen. normal
2440 g
95. kaninchen normal
2450 g
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 min. p. inj

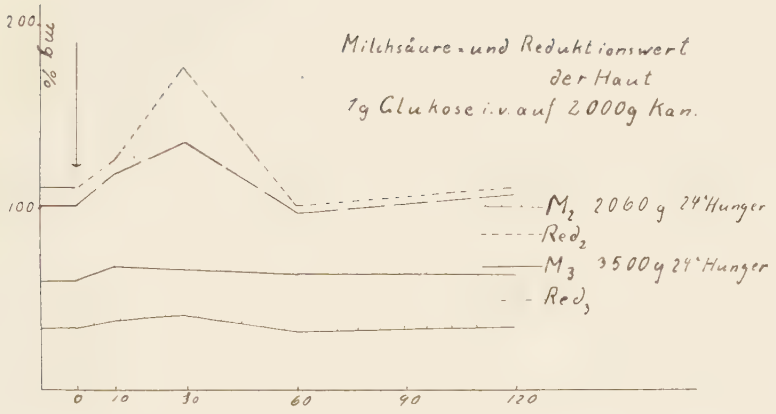

Prot. 112.
Kaninchen. Hungertier
2850 g
HCOOH mg %
150
100
50
Hautzucker
2,0 Glukose i.v.
Wassergehalt der Haut
in %
Hautameisensäure
0 10 30 60 120 min. p.i.

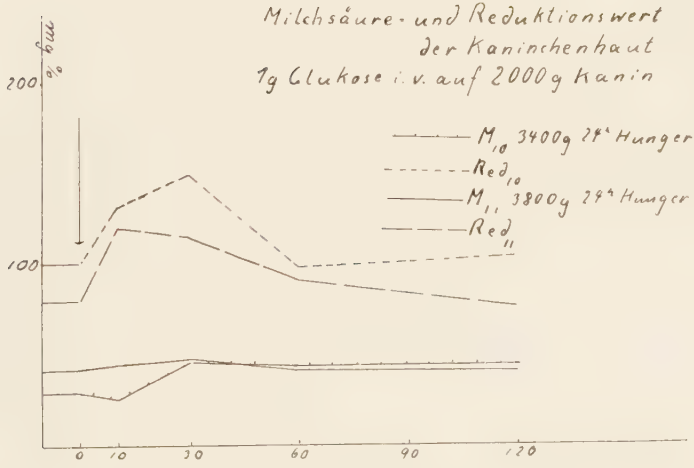

Prot. 116.
Hungertier
2300g
100
50
mg % HCOOH
Hautzucker
1,5 Glukose i.v.
Hautameisensäure
0
15
30
60
180 min. p.i.

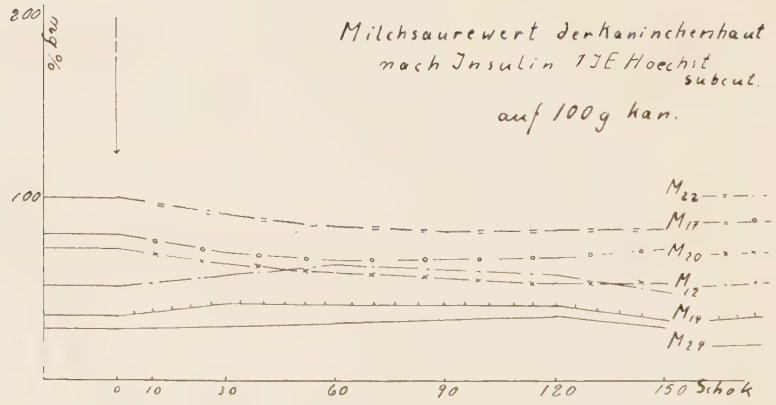

20 J. E. Hoechst
subcut
Prot. 128.
Hungertier.
2500g
Schok
100
50
mg % HCOOH
Hautzucker
Hautameisensäure
0
30
60
120

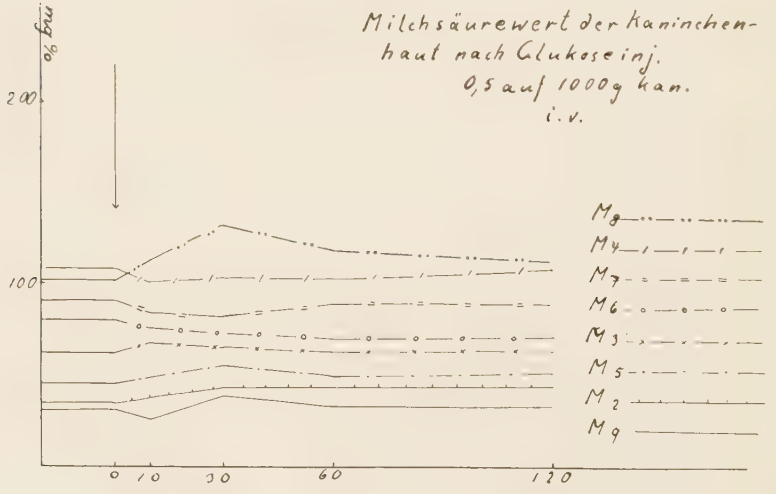

25 J.E. Hoechst subcut.
3g Gluk.i.v. Schock
Prot. 131.
Hungertier. 2600g
Hautzucker
Hautameisensäure
% mg HCOOH
100
50
0
30
60
90
120
180
215
min. p. inj.

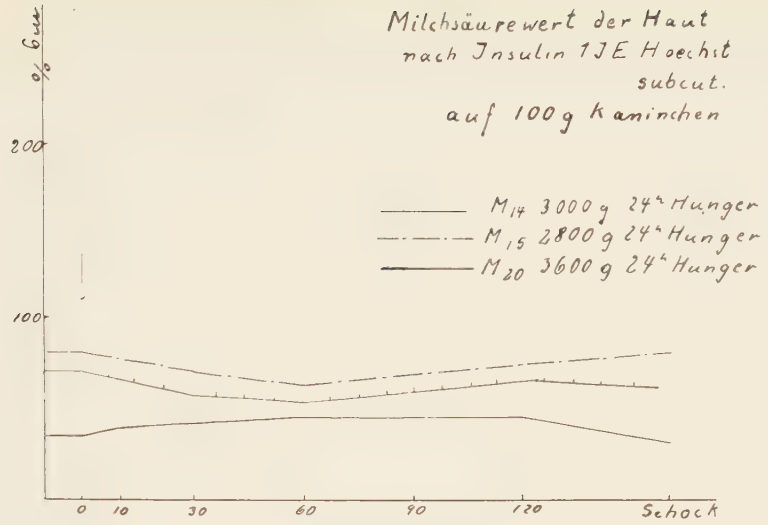

Prot. 125
Prot. 134
Prot. 118
Prot. 117
Prot. 130
Kaninchenhaut in Ringerlösung inkubiert 37,5°
Ameisensäurebildung
Prot. 130
Prot. 117
Prot. 118
Prot. 134
Inkubationsdauer
0
60
120
180
240
300
360

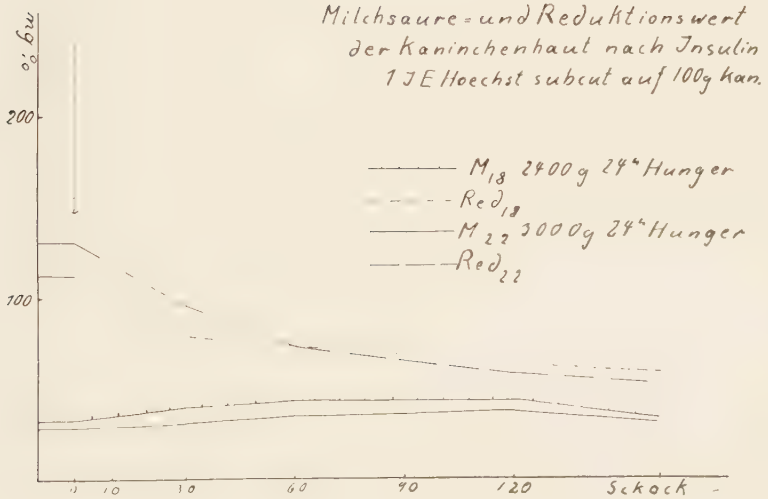

Milchsäure- und Reduktionswert
der Haut
1g Glukose i.v. auf 2000g Kan.
200
100
mg %
M_2 2060 g 24 Hunger
Red_2
M_3 3500 g 24 Hunger
Red_3
0
10
30
60
90
120

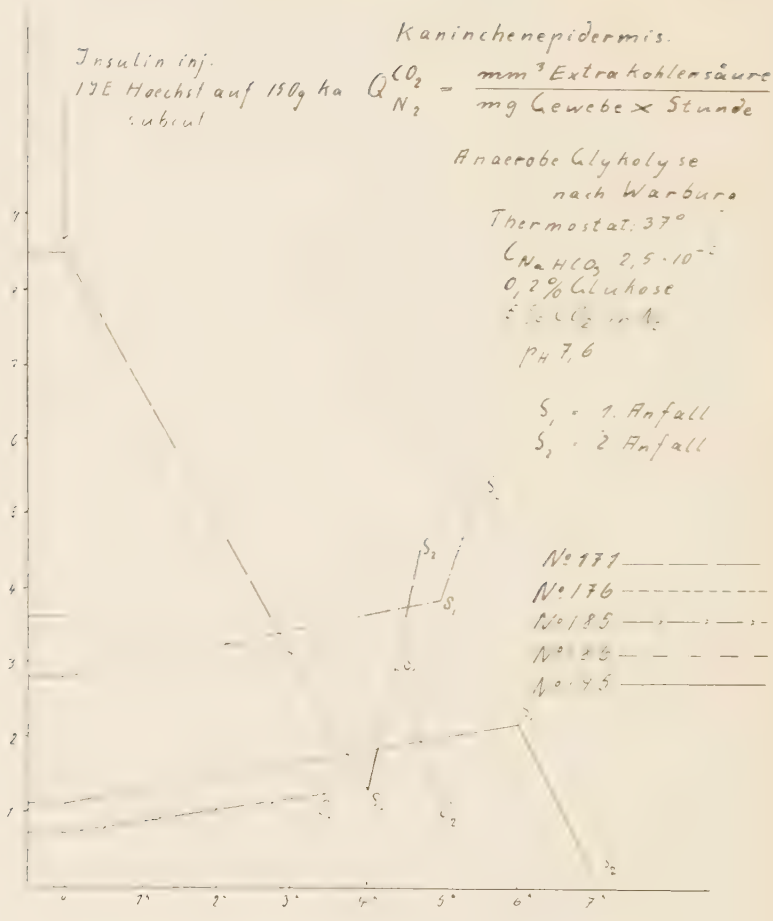

Milchsäure- und Reduktionswert
der Kaninchenhaut
1g Glukose i.v. auf 2000g Kanin
200
100
mg %
M_{10} 3400g 24 Hunger
Red_{10}
M_{11} 3800g 24 Hunger
Red_{11}
0
10
30
60
90
120

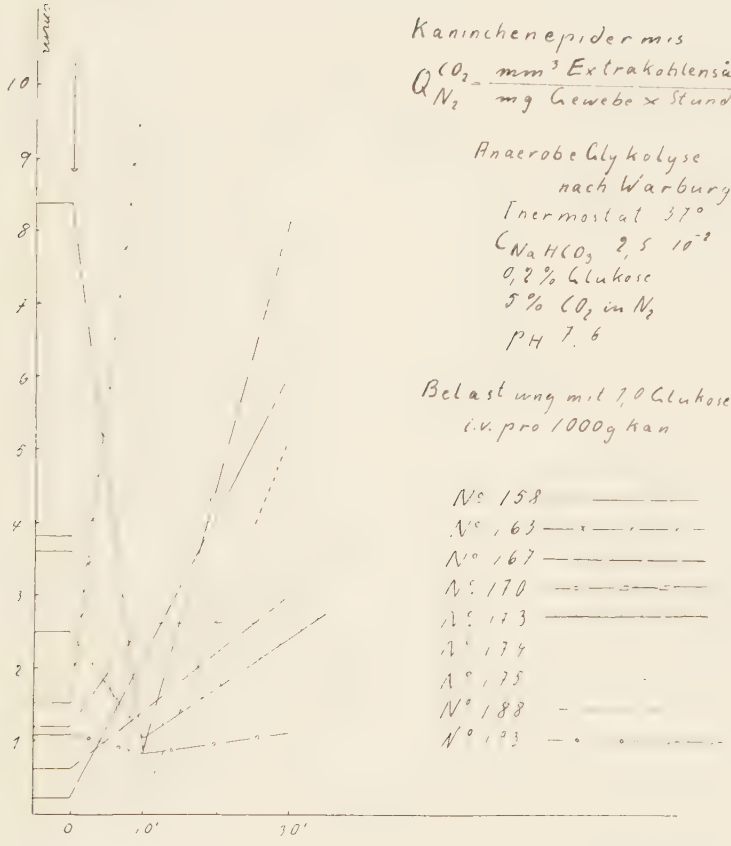

200
% Bw
100
Milchsaurewert der Kaninchenhaut
nach Insulin 1JE Hoechst subcut.
auf 100g kan.
M22
M17
M10
M12
M14
M24
0 10 30 60 90 120 150 Schok

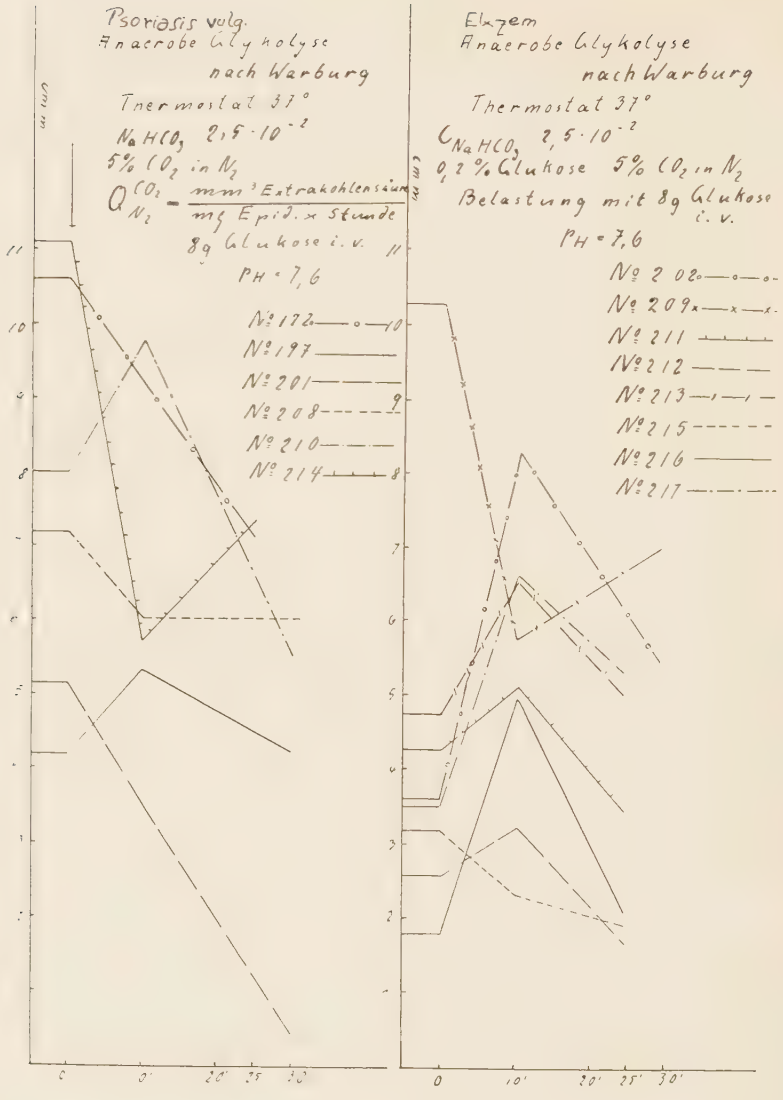

% Bw
200
100
Milchsäurewert der Kaninchen-
haut nach Glukose inj.
0,5 auf 1000g kan.
i.v.
M8
M4
M7
M6
M3
M5
M2
M9
0 10 30 60 120

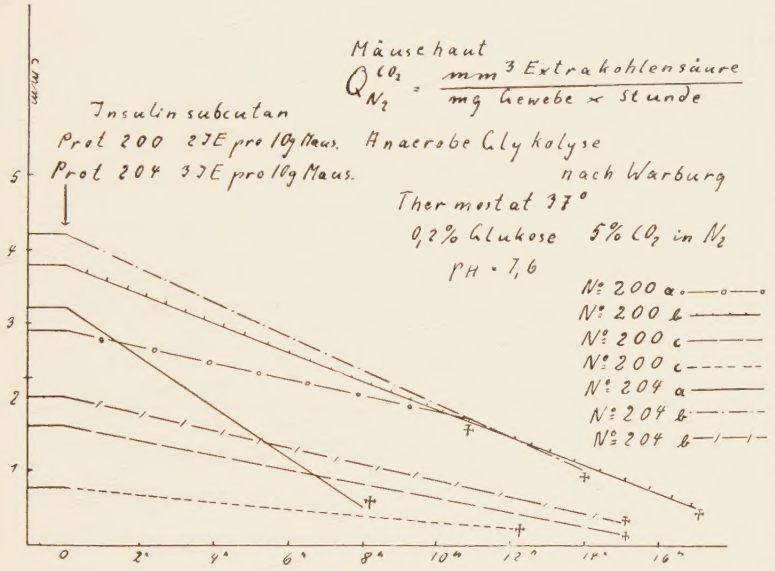

Milchsäurewert der Haut
nach Insulin 1 JE Hoechst
subcut.
auf 100 g Kaninchen
mg %
200
100
M17 3000 g 24h Hunger
M15 2800 g 24h Hunger
M20 3600 g 24h Hunger
0
10
30
60
90
120
Schock

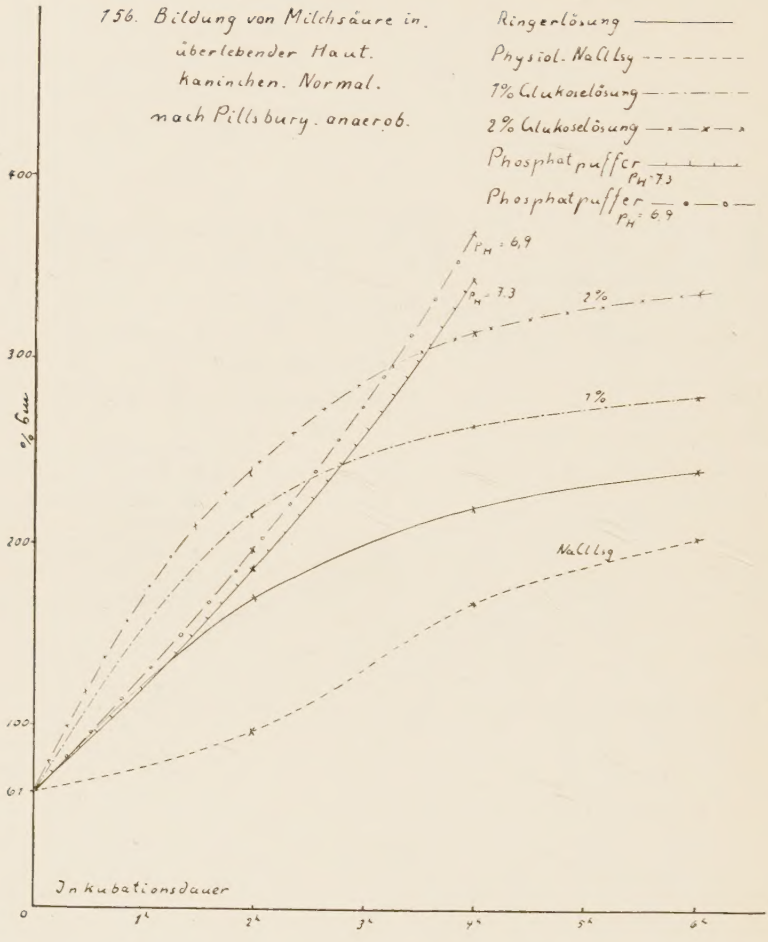

Milchsaure- und Reduktionswert
der Kaninchenhaut nach Insulin
1 JE Hoechst subcut auf 100 g Kan.
mg %
200
100
M18 2400 g 24h Hunger
Red18
M22 3000 g 24h Hunger
Red22
10
10
60
90
120
Schock


Kaninchenepidermis.
Insulin inj.
1 IE Hoechst auf 150 g ka subcut
$Q^{CO_2}_{N_2}$ = mm³ Extrakohlensäure / mg Gewebe × Stunde
Anaerobe Glykolyse nach Warburg
Thermostat: 37°
c_{NaHCO_3} 2,5 · 10⁻³
0,2% Glukose
pH 7,6
S_1 = 1. Anfall
S_2 = 2 Anfall
№ 177
№ 176
№ 185
№ 178
№ 175


Kaninchenepidermis
$Q^{CO_2}_{N_2}$ = mm³ Extrakohlensäure / mg Gewebe × Stunde
Anaerobe Glykolyse nach Warburg
Thermostat 37°
C_{NaHCO_3} 2,5 10^{-2}
0,2 % Glukose
5 % CO_2 in N_2
PH 7,6
Belastung mit 1,0 Glukose i.v. pro 1000 g Kan
№ 158
№ 163
№ 167
№ 170
№ 173
№ 174
№ 175
№ 188
№ 193
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
10'
30'


Psoriasis vulg.
Anaerobe Glykolyse
nach Warburg
Thermostat 37°
N_aHCO_3 $2{,}5 \cdot 10^{-2}$
5% CO_2 in N_2
$Q^{CO_2}_{N_2} = \frac{mm^3 \text{ Extrakohlensäure}}{mg \text{ Epid.} \times \text{Stunde}}$
8g Glukose i.v.
PH = 7,6
№ 172
№ 197
№ 201
№ 208
№ 210
№ 214
Ekzem
Anaerobe Glykolyse
nach Warburg
Thermostat 37°
C_{NaHCO_3} $2{,}5 \cdot 10^{-2}$
0,2% Glukose 5% CO_2 in N_2
Belastung mit 8g Glukose i.v.
PH = 7,6
№ 202
№ 209
№ 211
№ 212
№ 213
№ 215
№ 216
№ 217


Mäusehaut
$Q^{CO_2}_{N_2}$ = mm³ Extrakohlensäure / mg Gewebe × Stunde
Insulin subcutan
Prot 200 2 JE pro 10 g Maus.
Prot 204 3 JE pro 10 g Maus.
Anaerobe Glykolyse
nach Warburg
Thermostat 37°
0,2% Glukose
5% CO_2 in N_2
PH = 7,6
№ 200 a
№ 200 b
№ 200 c
№ 200 c
№ 204 a
№ 204 b
№ 204 b
cmm
5
4
3
2
1
0
2ʰ
4ʰ
6ʰ
8ʰ
10ʰ
12ʰ
14ʰ
16ʰ


156. Bildung von Milchsäure in überlebender Haut. Kaninchen. Normal. nach Pillsbury. anaerob.
Ringerlösung
Physiol. NaCl Lsg
1% Glukoselösung
2% Glukoselösung
Phosphatpuffer p_H = 7.3
Phosphatpuffer p_H = 6.9
p_H = 6,9
p_H = 7.3
2%
1%
NaCl Lsg
% Gm
400
300
200
100
61
0
Inkubationsdauer
1h
2h
3h
4h
5h
6h

LEBENSLAUF

Am 19. März 1909 wurde ich in München als Sohn des Kaufmannes Emanuel Droller und seiner Ehefrau Clara, geb. Hoechster, geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Fürth in Bay., besuchte ich erst das Wilhelmgymnasium, dann das Neue Realgymnasium in München, das ich am 28. März 1928 nach bestandener Reifeprüfung verließ. Ich bezog zum Studium der Medizin die Universität München. Wintersemester 1929/30 und Sommersemester 1930 studierte ich an der Universität Freiburg in Brg., wo ich am 24. Juli 1930 die ärztliche Vorprüfung bestand. Am 20. November 1933 bestand ich in München das Examen rigorosum.